

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-246731

(P2003-246731A)

(43) 公開日 平成15年9月2日(2003.9.2)

| (51) Int.Cl. <sup>7</sup>            | 識別記号 | F I            | 特許出願公開番号(参考) |
|--------------------------------------|------|----------------|--------------|
| A 6 1 K 31/375                       |      | A 6 1 K 31/375 | 4 C 0 7 6    |
| A 6 1 J 1/05                         |      | 9/08           | 4 C 0 8 6    |
| A 6 1 K 9/08                         |      | 31/198         | 4 C 2 0 6    |
| 31/198                               |      | 31/7004        |              |
| 31/7004                              |      | 33/00          |              |
| 審査請求 未請求 請求項の数41 O L (全 22 頁) 最終頁に続く |      |                |              |

(21) 出願番号 特願2002-47359(P2002-47359)

(22) 出願日 平成14年2月25日(2002.2.25)

(71) 出願人 000231648

日本製薬株式会社

東京都千代田区東神田1丁目9番8号

(72) 発明者 奥野 寿一

大阪市中央区道修町二丁目三番八号 日本

製薬株式会社内

(74) 代理人 10010/685

弁理士 高橋 健

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 輸液製剤

(57) 【要約】

【課題】複数の輸液成分を長時間安定に且つ安全に投与することができ、しかも輸液の取り違い事故を構造的に回避し得る輸液製剤を提供すること。

【解決手段】輸液成分を充填するための複数の区画を有し、該区画が相互に連通不可能なように隔離され、そして該区画のそれぞれが輸液成分を排出するための口部を有し、そして該区画のそれぞれが連通可能な隔壁により隔てられた複数の室を有してもよい輸液バッグの一つの区画に他の成分と接触すると化学的又は物理的な変化を受けうる成分が、そしてそれと異なる区画に該成分を不安定にする成分がそれぞれ充填されてなる輸液製剤。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 輸液成分を充填するための複数の区画を有し、該区画が相互に連通不可能なように隔離され、そして該区画のそれぞれが輸液成分を排出するための口部を有し、そして該区画のそれぞれが連通可能な隔壁により隔てられた複数の室を有してもよい輸液バッグの一つの区画に微量元素が、そしてそれと異なる区画に該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分がそれぞれ充填されてなる輸液製剤。

【請求項2】 さらに、アミノ酸類、電解質、糖類及び脂肪乳剤からなる群より選ばれる1種以上の添加成分が、アミノ酸類と糖類が同一の室に分配されないようにかつ電解質と脂肪乳剤が同一の室に分配されないように、各室に充填されてなる、請求項1に記載の輸液製剤。

【請求項3】 輸液バッグに充填される各輸液成分の量が、該輸液成分の一日必要量である、請求項1又は請求項2に記載の輸液製剤。

【請求項4】 該輸液バッグの区画が区画A及び区画Bの2区画であり、区画Aに微量元素が、そして区画Bに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分が充填されてなる、請求項1～請求項3いずれか1項に記載の輸液製剤。

【請求項5】 該区画Aに微量元素、アミノ酸類及び脂肪乳剤が、そして区画Bに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分、電解質及び糖類がそれぞれ充填されてなる、請求項4記載の輸液製剤。

【請求項6】 該区画Aに微量元素、電解質及び糖類が、そして区画Bに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分、アミノ酸類及び脂肪乳剤がそれぞれ充填されてなる、請求項4記載の輸液製剤。

【請求項7】 該区画Aに微量元素、脂肪乳剤及び糖類が、そして区画Bに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分、アミノ酸類及び電解質がそれぞれ充填されてなる、請求項4記載の輸液製剤。

【請求項8】 該区画Aに微量元素、アミノ酸類及び電解質が、そして区画Bに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分、脂肪乳剤及び糖類がそれぞれ充填されてなる、請求項4記載の輸液製剤。

【請求項9】 該輸液バッグの区画が区画A及び区画Bの2区画であり、区画Aが連通可能な隔壁により室a<sub>1</sub>及び室a<sub>2</sub>に分画され、かつ区画Bが1室よりなる輸液バッグの区画Aに微量元素が、そして区画Bに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分が充填され、さらにアミノ酸類、電解質、糖類及び脂肪乳剤からなる群より選ばれる1種以上の添加成分がアミノ酸類と糖類が同一の室に分配されないように、かつ電解質と脂肪乳剤が同一の室に分配されないように各室に充填されてなる、請求項2又は請求項3に記載の輸液製剤。

【請求項10】 該室a<sub>1</sub>に微量元素と電解質とアミノ

酸類が、該室a<sub>2</sub>に脂肪乳剤と糖類が、該区画Bに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分がそれぞれ充填されてなる、請求項9記載の輸液製剤。

【請求項11】 該室a<sub>1</sub>に微量元素と糖類が、該室a<sub>2</sub>に脂肪乳剤が、該区画Bに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分、アミノ酸類及び電解質がそれぞれ充填されてなる、請求項9記載の輸液製剤。

【請求項12】 該室a<sub>1</sub>に微量元素と脂肪乳剤が、該室a<sub>2</sub>にアミノ酸類が、該区画Bに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分、糖類及び電解質がそれぞれ充填されてなる、請求項9記載の輸液製剤。

【請求項13】 該室a<sub>1</sub>に微量元素と電解質が、該室a<sub>2</sub>に糖類が、該区画Bに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分、アミノ酸類及び脂肪乳剤がそれぞれ充填されてなる、請求項9記載の輸液製剤。

【請求項14】 該室a<sub>1</sub>に微量元素と電解質が、該室a<sub>2</sub>にアミノ酸類が、該区画Bに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分、糖類及び脂肪乳剤がそれぞれ充填されてなる、請求項9記載の輸液製剤。

【請求項15】 該室a<sub>1</sub>に微量元素とアミノ酸類が、該室a<sub>2</sub>に糖類と脂肪乳剤が、該区画Bに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分と電解質がそれぞれ充填されてなる、請求項9記載の輸液製剤。

【請求項16】 該室a<sub>1</sub>に微量元素とアミノ酸類が、該室a<sub>2</sub>に糖類と電解質が、該区画Bに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分と脂肪乳剤がそれぞれ充填されてなる、請求項9記載の輸液製剤。

【請求項17】 該室a<sub>1</sub>に微量元素と糖類が、該室a<sub>2</sub>にアミノ酸類と脂肪乳剤が、該区画Bに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分と電解質がそれぞれ充填されてなる、請求項9記載の輸液製剤。

【請求項18】 該室a<sub>1</sub>に微量元素と糖類が、該室a<sub>2</sub>にアミノ酸類と電解質が、該区画Bに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分と脂肪乳剤がそれぞれ充填されてなる、請求項9記載の輸液製剤。

【請求項19】 該輸液バッグの区画が区画A及び区画Bの2区画であり、区画Aが連通可能な隔壁により室a<sub>1</sub>及び室a<sub>2</sub>に分画され、かつ区画Bが連通可能な隔壁により室b<sub>1</sub>及び室b<sub>2</sub>に分画されており、該室a<sub>1</sub>に微量元素が、該室b<sub>1</sub>に該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分がそれぞれ充填され、さらにアミノ酸類、電解質、糖類及び脂肪乳剤からなる群より選ばれる1種以上の添加成分が、アミノ酸類と糖類が同一の室に分配されないようにかつ電解質と脂肪乳剤が同一の室に分配されないように、各室に充填されてなる、請求項2又は請求項3に記載の輸液製剤。

【請求項20】 該室a<sub>1</sub>に微量元素と電解質が、該室a<sub>2</sub>に糖類が、該室b<sub>1</sub>に該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分とアミノ酸類が、そして該室b<sub>2</sub>に脂肪乳剤がそれぞれ充填されてなる、請求項1

9記載の輸液製剤。

【請求項21】 該室a<sub>1</sub>に微量元素が、該室a<sub>2</sub>に糖類と電解質が、該室b<sub>1</sub>に該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分が、そして該室b<sub>2</sub>に脂肪乳剤とアミノ酸類がそれぞれ充填されてなる、請求項19記載の輸液製剤。

【請求項22】 該室a<sub>1</sub>に微量元素が、該室a<sub>2</sub>に脂肪乳剤及びアミノ酸類が、該室b<sub>1</sub>に該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分が、そして該室b<sub>2</sub>に糖類と電解質がそれぞれ充填されてなる、請求項19記載の輸液製剤。

【請求項23】 該室a<sub>1</sub>に微量元素が、該室a<sub>2</sub>に脂肪乳剤及び糖類が、該室b<sub>1</sub>に該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分が、そして該室b<sub>2</sub>に電解質とアミノ酸類がそれぞれ充填されてなる、請求項19記載の輸液製剤。

【請求項24】 該室a<sub>1</sub>に微量元素が、該室a<sub>2</sub>に電解質とアミノ酸類が、該室b<sub>1</sub>に該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分が、そして該室b<sub>2</sub>に脂肪乳剤及び糖類がそれぞれ充填されてなる、請求項19記載の輸液製剤。

【請求項25】 該輸液バックの区画が区画A、区画B及び区画Cの3区画よりなる輸液バッグの区画Aに微量元素が、そして区画Cに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分がそれぞれ充填され、さらにアミノ酸類、電解質、糖類及び脂肪乳剤からなる群より選ばれる1種以上の添加成分が、アミノ酸類と糖類が同一の室に分配されないようにかつ電解質と脂肪乳剤が同一の室に分配されないように、各室に充填されてなる、請求項2又は請求項3に記載の輸液製剤。

【請求項26】 該区画Aに微量元素と糖類と電解質が、該区画Bに脂肪乳剤が、該区画Cに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分とアミノ酸類がそれぞれ充填されてなる、請求項25記載の輸液製剤。

【請求項27】 該区画Aに微量元素と脂肪乳剤が、該区画Bに糖類と電解質が、該区画Cに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分とアミノ酸類がそれぞれ充填されてなる、請求項25記載の輸液製剤。

【請求項28】 該区画Aに微量元素、脂肪乳剤及び糖類が、該区画Bに電解質が、該区画Cに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分とアミノ酸類がそれぞれ充填されてなる、請求項25記載の輸液製剤。

【請求項29】 該区画Aに微量元素と脂肪乳剤が、該区画Bにアミノ酸類と電解質が、該区画Cに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分と糖類がそれぞれ充填されてなる、請求項25記載の輸液製剤。

【請求項30】 該区画Aに微量元素と電解質が、該区画Bに糖類と脂肪乳剤が、該区画Cに該微量元素と共存

することにより化学変化を受け得る成分とアミノ酸類がそれぞれ充填されてなる、請求項25記載の輸液製剤。

【請求項31】 該区画Aに微量元素と電解質が、該区画Bにアミノ酸類と脂肪乳剤が、該区画Cに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分と糖類がそれぞれ充填されてなる、請求項25記載の輸液製剤。

【請求項32】 該区画Aに微量元素とアミノ酸類が、該区画Bに糖類と脂肪乳剤が、該区画Cに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分と電解質がそれぞれ充填されてなる、請求項25記載の輸液製剤。

【請求項33】 該区画Aに微量元素とアミノ酸類が、該区画Bに糖類と電解質が、該区画Cに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分と脂肪乳剤がそれぞれ充填されてなる、請求項25記載の輸液製剤。

【請求項34】 該区画Aに微量元素と糖類が、該区画Bにアミノ酸類と脂肪乳剤が、該区画Cに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分と電解質がそれぞれ充填されてなる、請求項25記載の輸液製剤。

【請求項35】 該区画Aに微量元素と糖類が、該区画Bにアミノ酸類と電解質が、該区画Cに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分と脂肪乳剤がそれぞれ充填されてなる、請求項25記載の輸液製剤。

【請求項36】 微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分がビタミン類である、請求項1～請求項35いずれか1項に記載の輸液製剤。

【請求項37】 微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分がビタミンCを含むビタミン類である、請求項1～請求項35いずれか1項に記載の輸液製剤。

【請求項38】 微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分がビタミンCである、請求項1～請求項35いずれか1項に記載の輸液製剤。

【請求項39】 輸液成分を充填するための複数の区画を有し、該区画が相互に連通不可能なように隔離され、そして該区画のそれぞれが輸液成分を排出するための口部を有し、そして該区画のそれぞれが連通可能な隔壁により隔てられた複数の室を有してもよい輸液バッグの区画が区画A及び区画Bの2区画であり、アミノ酸類、電解質、糖類、ビタミン類及び脂肪乳剤からなる群より選ばれる1種以上の添加成分が、アミノ酸類と糖類が同一の区画に分配されないようにかつ電解質と脂肪乳剤が同一の区画に分配されないように、該区画A及び区画Bに充填されてなる輸液製剤。

【請求項40】 輸液成分を充填するための複数の区画を有し、該区画が相互に連通不可能なように隔離され、そして該区画のそれぞれが輸液成分を排出するための口部を有し、そして該区画のそれぞれが連通可能な隔壁により隔てられた複数の室を有してもよい輸液バッグの区画が区画A及び区画Bの2区画であり、区画Aが連通可能な隔壁により室a<sub>1</sub>及び室a<sub>2</sub>に分画されている輸液

バッグにおいて、アミノ酸類、電解質、糖類、ビタミン類及び脂肪乳剤からなる群より選ばれる1種以上の添加成分が、アミノ酸類と糖類が区画Aの同一の室又は区画Bに分配されないようにかつ電解質と脂肪乳剤が区画Aの同一の室又は区画Bに分配されないように、各区画若しくは同一区画の各室に充填されてなる輸液製剤。

【請求項41】 輸液成分を充填するための複数の区画を有し、該区画が相互に連通不可能なように隔離され、そして該区画のそれぞれが輸液成分を排出するための口部を有し、そして該区画のそれぞれが連通可能な隔壁により隔てられた複数の室を有してもよい輸液バッグの区画が区画A、区画B及び区画Cの3区画よりなる輸液バッグの区画Aにおいて、アミノ酸類、電解質、糖類、ビタミン類及び脂肪乳剤からなる群より選ばれる1種以上の添加成分が、アミノ酸類と糖類が同一の区画に分配されないようにかつ電解質と脂肪乳剤が同一の区画に分配されないように、各区画に充填されてなる輸液製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、複数の輸液成分を長時間かけて安定に且つ安全に投与することができる輸液製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】従来より、患者の生命維持及び疾病治療等のために、様々な液体状及び粉末状の薬剤を溶解・混合し、経静脈的に投与するという方法がとられている。さらに、近年の医学的技術の進歩に伴い、高濃度の輸液成分を投与する技術等も開発されてきたことから、患者の生命維持に必要な成分のすべてを経静脈により投与するため、より多種類の輸液成分を同時に投与することのできる輸液製剤が検討されている。しかしながら、薬剤にはそれぞれ安定に存在し得る条件が異なり これらを混合することで種々の問題が生じ、患者に適用することができない状態が起こり得る。

【0003】例えば、脂肪乳剤は不安定な製剤であり、他の輸液成分と混合すると、油脂粒子が粗大化したり、相分離（クリーミング）が発生するという問題があり、特に輸液製剤に含有されている二価金属イオンの存在により、脂肪乳剤の凝集や油脂粒子の崩壊が起きるという問題がある。また、アミノ酸輸液と糖輸液とを混合すると、経時的にメイラード反応が起きて変色、濁り等を生じる等の問題がある。また、カンレノ酸カリウム等の利尿剤は、輸液と混合することによってpHが低下すると、溶解度の低い非解離型カンレノ酸として析出するという問題がある。また、アムホテリシンB等の抗生物質は、アミノ酸輸液と混合することによりアミノ酸の塩析効果が生じ、経時的にアムホテリシンBが析出し、混濁がみられる。上記のように、各種輸液を混合すると、分解、沈殿生成、変質、着色等種々の問題が生ずるため、これらの輸液を混合して保存することは困難であった。

【0004】また、近年は各種ビタミン類も経静脈的に投与されている。かかるビタミン類は安定性に欠ける薬品であることから、専ら混合ビタミン剤や総合ビタミン剤の形態で単独に製剤化され、用時輸液に添加・混合して用いられている。しかし、ビタミン類を添加する輸液中に微量元素が含まれている場合、混合から投与までの間に、添加したビタミン類が分解されてしまうという問題がある。

【0005】上記の問題を解決するための種々の試みがなされている。例えば、連通可能な隔壁により二つの個室が形成された輸液バッグを用い、用時に連通させて第一室及び第二室の輸液を混合することにより、上記の問題を解決しようとしている（例えば、特開平5-31151号公報）。さらに、各種ビタミン類を投与するために、二室容器タイプの輸液にビタミン類を各室に区分して配合することが試みられている（例えば、特開平6-209979号公報、特開平8-709号公報）。

【0006】しかしながら、このような手段では、輸液成分がバッグ内で混合された状態で患者への投与が開始されるため、混合された輸液の一部は、混合後10時間を越える長時間が経過した後に患者に投与されることになる。このような事態は、患者の苦痛の低減、輸液の取り違え事故の防止及び医療従事者の負担の緩和等のために一日当たりの輸液の交換の回数を可能な限り減らすという医療現場の要請に従って、輸液成分の一日必要量を詰めた一つの輸液バッグを用い、長時間にわたって（例えば24時間程度にわたって）患者に輸液を投与しているという医療現場の現実から生ずる。そのために、投与中に輸液バッグ内で混合された輸液成分の一部が分解するという問題が生じてきた。

【0007】一方、Fresenius Kabi社のCompleven（登録商標）等は、連通可能な隔壁により形成された三つの室を有する輸液製剤である。この製剤のバッグは、別の輸液成分を混注するための混注口が一つ備わった室が二つと、混合された輸液成分を排出するための口部が一つ備わった室が一つとから構成されており、従って、バッグとしての口部は一つである。かかるバッグにおいても結局のところ、輸液成分をバッグ内で混合して患者に供給するため、上記問題の解決にはならない。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】したがって、本発明の目的は、複数の輸液成分を長時間安定に且つ安全に投与することができ、しかも輸液の取り違え事故を構造的に回避し得る輸液製剤を提供することにある。

【0009】

【課題を解決するための手段】即ち、本発明の骨子は、〔1〕輸液成分を充填するための複数の区画を有し、該区画が相互に連通不可能なように隔離され、そして該区画のそれぞれが輸液成分を排出するための口部を有し、そして該区画のそれぞれが連通可能な隔壁により隔てら

れた複数の室を有してもよい輸液バッグの一つの区画に微量元素が、そしてそれと異なる区画に該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分がそれぞれ充填されてなる輸液製剤、〔2〕さらにアミノ酸類、電解質、糖類及び脂肪乳剤からなる群より選ばれる1種以上の添加成分が、アミノ酸類と糖類が同一の室に分配されないようにかつ電解質と脂肪乳剤が同一の室に分配されないように、各室に充填されてなる、前記〔1〕記載の輸液製剤、〔3〕輸液バッグに充填される各輸液成分の量が、該輸液成分の一日必要量である、前記〔1〕又は〔2〕記載の輸液製剤、〔4〕該輸液バッグの区画が区画A及び区画Bの2区画であり、区画Aに微量元素が、そして区画Bに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分が充填されてなる、前記〔1〕～

〔3〕いずれか1項に記載の輸液製剤、〔5〕該区画Aに微量元素、アミノ酸類及び脂肪乳剤が、そして区画Bに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分、電解質及び糖類がそれぞれ充填されてなる、前記〔4〕記載の輸液製剤、

【0010】〔6〕該区画Aに微量元素、電解質及び糖類が、そして区画Bに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分、アミノ酸類及び脂肪乳剤がそれぞれ充填されてなる、前記〔4〕記載の輸液製剤、

〔7〕該区画Aに微量元素、脂肪乳剤及び糖類が、そして区画Bに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分、アミノ酸類及び電解質がそれぞれ充填されてなる、前記〔4〕記載の輸液製剤、〔8〕該区画Aに微量元素、アミノ酸類及び電解質が、そして区画Bに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分、脂肪乳剤及び糖類がそれぞれ充填されてなる、前記〔4〕記載の輸液製剤、〔9〕該輸液バッグの区画が区画A及び区画Bの2区画であり、区画Aが連通可能な隔壁により室 $a_1$ 及び室 $a_2$ に分画され、かつ区画Bが1室よりなる輸液バッグの区画Aに微量元素が、そして区画Bに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分が充填され、さらにアミノ酸類、電解質、糖類及び脂肪乳剤からなる群より選ばれる1種以上の添加成分がアミノ酸類と糖類が同一の室に分配されないようにかつ電解質と脂肪乳剤が同一の室に分配されないように各室に充填されてなる、前記〔2〕又は〔3〕記載の輸液製剤、〔10〕該室 $a_1$ に微量元素と電解質とアミノ酸類が、該室 $a_2$ に脂肪乳剤と糖類が、該区画Bに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分がそれぞれ充填されてなる、前記〔9〕記載の輸液製剤、〔11〕該室 $a_1$ に微量元素と糖類が、該室 $a_2$ に脂肪乳剤が、該区画Bに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分、アミノ酸類及び電解質がそれぞれ充填されてなる、前記〔9〕記載の輸液製剤、〔12〕該室 $a_1$ に微量元素と脂肪乳剤が、該室 $a_2$ にアミノ酸類が、該区画Bに該微量元素と共存することに

より化学変化を受け得る成分、糖類及び電解質がそれぞれ充填されてなる、前記〔9〕記載の輸液製剤、

【0011】〔13〕該室 $a_1$ に微量元素と電解質が、該室 $a_2$ に糖類が、該区画Bに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分、アミノ酸類及び脂肪乳剤がそれぞれ充填されてなる、前記〔9〕記載の輸液製剤、〔14〕該室 $a_1$ に微量元素と電解質が、該室 $a_2$ にアミノ酸類が、該区画Bに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分、糖類及び脂肪乳剤がそれぞれ充填されてなる、前記〔9〕記載の輸液製剤、〔15〕該室 $a_1$ に微量元素とアミノ酸類が、該室 $a_2$ に糖類と脂肪乳剤が、該区画Bに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分と電解質がそれぞれ充填されてなる、前記〔9〕記載の輸液製剤、〔16〕該室 $a_1$ に微量元素とアミノ酸類が、該室 $a_2$ に糖類と電解質が、該区画Bに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分と脂肪乳剤がそれぞれ充填されてなる、前記〔9〕記載の輸液製剤、〔17〕該室 $a_1$ に微量元素と糖類が、該室 $a_2$ にアミノ酸類と脂肪乳剤が、該区画Bに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分と電解質がそれぞれ充填されてなる、前記〔9〕記載の輸液製剤、〔18〕該室 $a_1$ に微量元素と糖類が、該室 $a_2$ にアミノ酸類と電解質が、該区画Bに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分と脂肪乳剤がそれぞれ充填されてなる、前記

〔9〕記載の輸液製剤、〔19〕該輸液バッグの区画が区画A及び区画Bの2区画であり、区画Aが連通可能な隔壁により室 $a_1$ 及び室 $a_2$ に分画され、かつ区画Bが連通可能な隔壁により室 $b_1$ 及び室 $b_2$ に分画されており、該室 $a_1$ に微量元素が、該室 $b_1$ に該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分がそれぞれ充填され、さらにアミノ酸類、電解質、糖類及び脂肪乳剤からなる群より選ばれる1種以上の添加成分が、アミノ酸類と糖類が同一の室に分配されないようにかつ電解質と脂肪乳剤が同一の室に分配されないように、各室に充填されてなる、前記〔2〕又は〔3〕記載の輸液製剤、

【0012】〔20〕該室 $a_1$ に微量元素と電解質が、該室 $a_2$ に糖類が、該室 $b_1$ に該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分とアミノ酸類が、そして該室 $b_2$ に脂肪乳剤がそれぞれ充填されてなる、前記〔19〕記載の輸液製剤、〔21〕該室 $a_1$ に微量元素が、該室 $a_2$ に糖類と電解質が、該室 $b_1$ に該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分が、そして該室 $b_2$ に脂肪乳剤とアミノ酸類がそれぞれ充填されてなる、前記〔19〕記載の輸液製剤、〔22〕該室 $a_1$ に微量元素が、該室 $a_2$ に脂肪乳剤及びアミノ酸類が、該室 $b_1$ に該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分が、そして該室 $b_2$ に糖類と電解質がそれぞれ充填されてなる、前記〔19〕記載の輸液製剤、〔23〕該室 $a_1$ に微量元素が、該室 $a_2$ に脂肪乳

剤及び糖類が、該室 $b_1$ に該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分が、そして該室 $b_2$ に電解質とアミノ酸類がそれぞれ充填されてなる、前記〔19〕記載の輸液製剤、〔24〕該室 $a_1$ に微量元素が、該室 $a_2$ に電解質とアミノ酸類が、該室 $b_1$ に該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分が、そして該室 $b_2$ に脂肪乳剤及び糖類がそれぞれ充填されてなる、前記〔19〕記載の輸液製剤、〔25〕該輸液バッグの区画が区画A、区画B及び区画Cの3区画よりなる輸液バッグの区画Aに微量元素が、そして区画Cに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分がそれぞれ充填され、さらにアミノ酸類、電解質、糖類及び脂肪乳剤からなる群より選ばれる1種以上の添加成分が、アミノ酸類と糖類が同一の室に分配されないようにかつ電解質と脂肪乳剤が同一の室に分配されないように、各室に充填されてなる、前記〔2〕又は〔3〕記載の輸液製剤、〔26〕該区画Aに微量元素と糖類と電解質が、該区画Bに脂肪乳剤が、該区画Cに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分とアミノ酸類がそれぞれ充填されてなる、前記〔25〕記載の輸液製剤、〔27〕該区画Aに微量元素と脂肪乳剤が、該区画Bに糖類と電解質が、該区画Cに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分とアミノ酸類がそれぞれ充填されてなる、前記〔25〕記載の輸液製剤、〔28〕該区画Aに微量元素、脂肪乳剤及び糖類が、該区画Bに電解質が、該区画Cに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分とアミノ酸類がそれぞれ充填されてなる、前記〔25〕記載の輸液製剤、〔29〕該区画Aに微量元素と脂肪乳剤が、該区画Bにアミノ酸類と電解質が、該区画Cに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分と糖類がそれぞれ充填されてなる、前記〔25〕記載の輸液製剤、

【0013】〔30〕該区画Aに微量元素と電解質が、該区画Bに糖類と脂肪乳剤が、該区画Cに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分とアミノ酸類がそれぞれ充填されてなる、前記〔25〕記載の輸液製剤、〔31〕該区画Aに微量元素と電解質が、該区画Bにアミノ酸類と脂肪乳剤が、該区画Cに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分と糖類がそれぞれ充填されてなる、前記〔25〕記載の輸液製剤、〔32〕該区画Aに微量元素とアミノ酸類が、該区画Bに糖類と脂肪乳剤が、該区画Cに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分と電解質がそれぞれ充填されてなる、前記〔25〕記載の輸液製剤、〔33〕該区画Aに微量元素とアミノ酸類が、該区画Bに糖類と電解質が、該区画Cに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分と脂肪乳剤がそれぞれ充填されてなる、前記〔25〕記載の輸液製剤、〔34〕該区画Aに微量元素と糖類が、該区画Bにアミノ酸類と脂肪乳剤が、該区画Cに該微量元素と共存することにより

化学変化を受け得る成分と電解質がそれぞれ充填されてなる、前記〔25〕記載の輸液製剤、〔35〕該区画Aに微量元素と糖類が、該区画Bにアミノ酸類と電解質が、該区画Cに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分と脂肪乳剤がそれぞれ充填されてなる、前記〔25〕記載の輸液製剤、〔36〕微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分がビタミン類である、前記〔1〕～〔35〕いずれか1項に記載の輸液製剤、〔37〕微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分がビタミンCを含むビタミン類である、前記〔1〕～〔35〕いずれか1項に記載の輸液製剤、〔38〕微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分がビタミンCである、前記〔1〕～〔35〕いずれか1項に記載の輸液製剤、

【0014】〔39〕輸液成分を充填するための複数の区画を有し、該区画が相互に連通不可能なように隔離され、そして該区画のそれぞれが輸液成分を排出するための口部を有し、そして該区画のそれぞれが連通可能な隔壁により隔てられた複数の室を有してもよい輸液バッグの区画が区画A及び区画Bの2区画であり、アミノ酸類、電解質、糖類、ビタミン類及び脂肪乳剤からなる群より選ばれる1種以上の添加成分が、アミノ酸類と糖類が同一の区画に分配されないようにかつ電解質と脂肪乳剤が同一の区画に分配されないように、該区画A及び区画Bに充填されてなる輸液製剤、〔40〕輸液成分を充填するための複数の区画を有し、該区画が相互に連通不可能なように隔離され、そして該区画のそれぞれが輸液成分を排出するための口部を有し、そして該区画のそれぞれが連通可能な隔壁により隔てられた複数の室を有してもよい輸液バッグの区画が区画A及び区画Bの2区画であり、区画Aが連通可能な隔壁により室 $a_1$ 及び室 $a_2$ に分画されている輸液バッグにおいて、アミノ酸類、電解質、糖類、ビタミン類及び脂肪乳剤からなる群より選ばれる1種以上の添加成分が、アミノ酸類と糖類が区画Aの同一の室又は区画Bに分配されないようにかつ電解質と脂肪乳剤が区画Aの同一の室又は区画Bに分配されないように、各区画若しくは同一区画の各室に充填されてなる輸液製剤、並びに〔41〕輸液成分を充填するための複数の区画を有し、該区画が相互に連通不可能なように隔離され、そして該区画のそれぞれが輸液成分を排出するための口部を有し、そして該区画のそれぞれが連通可能な隔壁により隔てられた複数の室を有してもよい輸液バッグの区画が区画A、区画B及び区画Cの3区画よりなる輸液バッグの区画Aにおいて、アミノ酸類、電解質、糖類、ビタミン類及び脂肪乳剤からなる群より選ばれる1種以上の添加成分が、アミノ酸類と糖類が同一の区画に分配されないようにかつ電解質と脂肪乳剤が同一の区画に分配されないように、各区画に充填されてなる輸液製剤、に関する。

【0015】



# 【発明の実施の形態】1. 輸液成分

本発明の輸液製剤の輸液成分について、次に説明する。

## (1) 微量元素

本発明における微量元素とは、ヒトに対して高カロリー輸液療法を施す際に生じ得る各種欠乏症状を改善する元素をいう。具体的には、鉄、銅、亜鉛、マンガン、ヨウ素、セレン、モリブデン、クロム、フッ素等が挙げられる。これらの微量元素は、対象となる患者の状態に対応して一種類のみを使用しても良く、二種類以上を使用しても良い。本発明において、微量元素は微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分と異なる区画に充填される。

【0016】各微量元素の充填量は、輸液分野における各種の文献に記載された、一日当たりの各微量元素の投与量（一日必要量）として一般的な範囲内であれば、特に限定されない。微量元素の充填量の好適な範囲の一例を挙げるならば、次のとおりである。

鉄：0.9～224  $\mu\text{mol}$  が好ましく、9～70  $\mu\text{mol}$  がより好ましい。

銅：0.9～55  $\mu\text{mol}$  が好ましく、1～10  $\mu\text{mol}$  がより好ましい。

亜鉛：3.85～210  $\mu\text{mol}$  が好ましく、38.5～61.5  $\mu\text{mol}$  がより好ましい。

マンガン：0～51  $\mu\text{mol}$  が好ましく、1～14.5  $\mu\text{mol}$  がより好ましい。

セレン：0.025～5.0  $\mu\text{mol}$  が好ましく、0.25～2.5  $\mu\text{mol}$  がより好ましい。

ヨウ素：0～11  $\mu\text{mol}$  が好ましく、0.6～1.1  $\mu\text{mol}$  がより好ましい。

本発明の微量元素製剤は、必要に応じ、クロム、モリブデン、コバルト及びフッ素等のその他の元素を含んでも良い。

【0017】これらの各元素の水溶性化合物を、注射用水や他の水性成分に溶解させて輸液バッグ内に充填する。各元素の供給源である水溶性化合物の例としては、次の化合物が挙げられる。

鉄供給源：硫酸鉄、塩化第一鉄、塩化第二鉄、グルコン酸鉄。

銅供給源：硫酸銅。

亜鉛供給源：硫酸亜鉛、塩化亜鉛、グルコン酸亜鉛、乳酸亜鉛、酢酸亜鉛。

マンガン供給源：硫酸マンガン。

また、ヨウ素、セレン、モリブデン、クロム及びフッ素等についても、その水溶性化合物を使用すれば良い。

【0018】また、現在では、複数の微量元素が配合された製剤が市販されており、入手も容易であることから、かかる市販品を用いても良い。市販品の具体例としては、鉄、銅、亜鉛、マンガン及びヨウ素を含む「ミネラリン注」（登録商標）（商品名、日本製薬株式会社／武田薬品工業株式会社製）及び「エレメンミック注」

（登録商標）（商品名、味の素ファルマ社製）や、鉄、銅、亜鉛及びヨウ素を含む「バルミリン注」（登録商標）（商品名、日本製薬株式会社／武田薬品工業株式会社製）及び「エレメート注」（登録商標）（商品名、味の素ファルマ社製）が挙げられる。

【0019】(2) 微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分

本発明において、微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分は、微量元素とは異なる区画に充填される。該成分が化学変化を受けることによる、該成分の分解、輸液中での沈殿生成、輸液の着色等を抑制するためである。かかる成分の具体例としては、例えば、ビタミン類、解熱鎮痛消炎剤、精神神経用剤、鎮痙剤、強心剤、利尿剤、循環器官用薬、去痰剤、消化性潰瘍用剤、副腎ホルモ剤、ホルモ剤、カルシウム剤、無機質製剤、臓器製剤、血液代用剤、止血剤、血液凝固阻止剤、肝臓疾患用剤、解毒剤、代謝拮抗剤、抗腫瘍性抗生物質製剤、抗菌剤及び抗癌剤からなる群より選ばれた一種以上の成分が挙げられる。ビタミン類を除くこれらの成分の充填量は、患者の症状等に応じて適宜選択すれば良く、一日必要量が好ましい。

【0020】ビタミン類としては、水溶性／脂溶性を問わず各種ビタミンを特に制限することなく挙げることができる。例えば、ビタミンA、プロビタミンA、ビタミンD、プロビタミンD、ビタミンE、ビタミンK、ビタミンB1、ビタミンB2、ナイアシン、ビタミンB6群、パントテン酸、ビオチン、ミオ－イノシトール、コリン、葉酸、ビタミンB12、ビタミンC、ビタミンP、ビタミンU等が挙げられる。これらビタミンを含有する市販のビタミン製剤を用いても良く、かかる製剤としては「マルタミン」（登録商標）（商品名、三共株式会社製）が挙げられる。特にビタミンCは微量元素と共存することにより含有量が大きく減少する。したがって、ビタミンCを含むビタミン類、特にビタミンCが微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分の代表例である。

【0021】ビタミン類の充填量としては、輸液分野における各種の文献に記載された、一日当たりのビタミン類の投与量（一日必要量）として一般的な範囲内であれば、特に限定されない。ビタミン類の充填量の好適な範囲の一例を挙げるならば、次のとおりである。

ビタミンA：1000～5000 IU が好ましく、

ビタミンD：2.5～15  $\mu\text{g}$  が好ましく、

ビタミンE：5～20 mg が好ましく、

ビタミンK：0.5～3 mg が好ましく、

ビタミンB1：1.0～50 mg が好ましく、

ビタミンB2：1.0～10 mg が好ましく、

ビタミンB6群：0.5～5.5 mg が好ましく、

パントテン酸：4.5～25 mg が好ましく、

ビオチン：10～200  $\mu\text{g}$  が好ましく、

葉酸：100～500 $\mu$ gが好ましく、  
 ビタミンB12：2.5～25 $\mu$ gが好ましく、  
 ビタミンC：25～130mgが好ましい。  
 さらに必要に応じ、ナイアシン、ミオイノシトール、  
 コリン、ビタミンP、ビタミンU等を含んでいても良い。

#### 【0022】(3) 脂肪乳剤

脂肪乳剤としては、油脂を乳化剤を用いて水に分散させて調製された水中油型乳剤を用いることが好ましい。脂肪乳剤の調製は常法により行うことができる。本発明において、脂肪乳剤は電解質とは異なる区画に充填される。また、目的に応じて、ビタミンA、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンK等の脂溶性ビタミンが脂肪乳剤と共に充填されていても良い。

【0023】油脂としては、食用油として公知の油脂を特に制限なく使用することができる。例えば、植物油（大豆油、綿実油、サフラワー油、トウモロコシ油、オリーブ油、ヤシ油、シソ油、エゴマ油等）、魚油（タラ肝油等）、中鎖脂肪酸トリグリセリド（例えば、パナセート（商品名、日本油脂社製）、ODO（商品名、日清製油社製））及び化学合成トリグリセリド類（例えば、2-リノレオイル-1, 3-ジオクタノイルグリセロール（8L8）、2-リノレオイル-1, 3-ジデカノイルグリセロール（10L10）等のChemically defined triglyceridesやstructure lipid等）からなる群より選ばれた一種以上の油脂が、好ましい油脂として挙げられる。

【0024】乳化剤としては、医薬製剤に使用される乳化剤であればいずれの乳化剤も用いることができる。例えば、卵黄リン脂質、水素添加卵黄リン脂質、大豆リン脂質、水素添加大豆リン脂質及び非イオン性界面活性剤（例えば、プルロニックF68（旭電化工業社製）、HCO-60（日本ケミカル社製）等）からなる群より選ばれた一種以上の乳化剤が、好ましい乳化剤として挙げられる。特に好ましい脂肪乳剤としては、油脂として大豆油、乳化剤として卵黄リン脂質を用いた脂肪乳剤である。

【0025】脂肪乳剤の充填量としては、輸液分野における各種の文献に記載された、一日当たりの脂肪乳剤の投与量（一日必要量）として一般的な範囲内であれば、特に限定されない。例えば、油脂が5～50g、乳化剤が0.5～10gの範囲が好ましい。

#### 【0026】(4) 糖類

糖類としては、従来より各種の輸液に使用されているものを特に制限なく用いることができる。具体的には、グルコース、フルクトース等の単糖類、マルトース等の二糖類、グリセロール等の多価アルコール、キシリトール、ソルビトール、マンニトール等の糖アルコール等が例示される。これらは単独で用いても良く、二種類以上を組み合わせて用いても良い。本発明において、糖類はアミノ酸類とは異なる区画又は室に充填される。

【0027】糖類の充填量としては、輸液分野における

各種の文献に記載された、一日当たりの糖類の投与量（一日必要量）として一般的な範囲内であれば、特に限定されない。例えば、50～500gが好ましい。

#### 【0028】(5) 電解質

電解質としては、従来より輸液に用いられている各種水溶性塩が挙げられる。例えば、生体の機能や体液の電解質バランスを維持するうえで必要とされる各種無機成分（ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、リン等）の水溶性塩（例えば、塩化物、硫酸塩、酢酸塩、グルコン酸塩、乳酸塩等）が挙げられる。これらの水溶性塩は水和物であっても良い。本発明において、油脂粒子の安定化の観点から、電解質、特に二価の金属イオンは脂肪乳剤とは異なる区画に充填される。

【0029】電解質の好ましい具体例としては、下記の化合物が挙げられる。

ナトリウム供給源：塩化ナトリウム、乳酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、グリセロリン酸ナトリウムが好ましく、

カリウム供給源：塩化カリウム、乳酸カリウム、酢酸カリウム、硫酸カリウム、グリセロリン酸カリウムが好ましく、

カルシウム供給源：塩化カルシウム、乳酸カルシウム、酢酸カルシウム、グリセロリン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、パントテン酸カルシウムが好ましく、  
 マグネシウム供給源：硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム、乳酸マグネシウム、酢酸マグネシウム、グリセロリン酸マグネシウムが好ましい。

【0030】リンの供給源としては、糖類のリン酸エステルやその塩が好適に用いられる。具体的には、グリセロリン酸、マンニトール-1-リン酸、ソルビトール-1-リン酸、グルコース-6-リン酸、フルクトース-6-リン酸、マンノース-6-リン酸等が挙げられる。さらにこれらエステルの塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩が好ましい。より具体的には、グリセロリン酸のナトリウム塩、カリウム塩が好ましい。

【0031】電解質の充填量としては、輸液分野における各種の文献に記載された、一日当たりの電解質の投与量（一日必要量）として一般的な範囲内であれば、特に限定されない。例えば、

ナトリウム：15～70mEqが好ましく、

カリウム：10～35mEqが好ましく、

カルシウム：3～15mEqが好ましく、

マグネシウム：2～15mEqが好ましく、

リン：1～20mmolが好ましい。

#### 【0032】(6) アミノ酸類

アミノ酸類としては、栄養補給やチッ素源の供給を目的として従来のアミノ酸輸液に含まれている各種アミノ酸類（必須アミノ酸、非必須アミノ酸）であれば、特に制限なく使用することができる。本発明において、アミノ



酸類は糖類とは異なる区画又は室に充填される。具体的には、L-イソロイシン、L-ロイシン、L-バリン、L-リジン、L-メチオニン、L-フェニルアラニン、L-トレオニン、L-トリプトファン、L-アルギニン、L-ヒスチジン、グリシン、L-アラニン、L-プロリン、L-アスパラギン酸、L-セリン、L-チロシン、L-グルタミン酸、L-システイン等が挙げられる。

【0033】かかるアミノ酸類は、必ずしも遊離アミノ酸の形態で用いる必要はなく、無機酸塩（L-リジン塩酸塩等）、有機酸塩（L-リジン酢酸塩、L-リジンリンゴ酸塩等）、生体内で加水分解可能なエステル体（L-チロシンメチルエステル、L-メチオニンメチルエステル、L-メチオニエチルエステル等）、N-置換体（N-アセチル-L-トリプトファン、N-アセチル-L-システイン、N-アセチル-L-プロリン等）等の形態で用いても構わない。さらに、同種又は異種のアミノ酸をペプチド結合させたジペプチド類（L-チロシル-L-チロシン、L-アラニル-L-チロシン、L-アルギニル-L-チロシン、L-チロシル-L-アルギニン等）等の形態で用いても良い。

【0034】これらのアミノ酸類の配合比率は特に限定されないが、通常、この技術分野で既知の指標（必須アミノ酸必要量に基づくV<sub>u</sub>j-N処方、FAO処方、FAO/WHO処方又は血漿中アミノ酸組成のフィッシャー比による処方）に従って、種々の必須アミノ酸と非必須アミノ酸との比率（いわゆるE/N比）、あるいは全アミノ酸に対する必須アミノ酸の比率（いわゆるE/T比）を種々変化させ配合したもの、あるいは分岐鎖アミノ酸を、必須アミノ酸又は非必須アミノ酸に対する比率を考慮しつつ、適宜含有させたもの等が好ましく用いられる。

【0035】アミノ酸類の充填量としては、輸液分野における各種の文献に記載された、一日当たりのアミノ酸類の投与量（一日必要量）として一般的な範囲内であれば、特に限定されない。アミノ酸類の充填量の好適な範囲の一例を挙げるならば、次のとおりである。

【0036】L-イソロイシン：0.5～5.0gが好ましく、  
L-ロイシン：0.5～7.0gが好ましく、  
L-バリン：0.5～7.0gが好ましく、  
L-リジン：0.5～7.0gが好ましく、  
L-メチオニン：0.1～4.0gが好ましく、  
L-フェニルアラニン：0.3～5.0gが好ましく、  
L-トレオニン：0.2～4.0gが好ましく、  
L-トリプトファン：0.1～1.0gが好ましく、  
L-アルギニン：0.3～7.0gが好ましく、  
L-ヒスチジン：0.2～4.0gが好ましく、  
グリシン：0.2～7.0gが好ましく、  
L-アラニン：0.3～7.0gが好ましく、

L-プロリン：0.2～5.0gが好ましく、  
L-アスパラギン酸：0.03～2.0gが好ましく、  
L-セリン：0.2～4.0gが好ましく、  
L-チロシン：0.03～1.0gが好ましく、  
L-グルタミン酸：0.03～2.0gが好ましく、  
L-システイン：0.03～1.0gが好ましい。

#### 【0037】2. 輸液バッグ

本発明の輸液製剤に用いる輸液バッグについて、次に説明する。輸液バッグとしては、輸液成分を充填するための複数の区画を有し、該区画が相互に連通不可能なように隔離され、そして該区画のそれぞれが輸液成分を排出するための口部を有する構造を有するものである。さらに、該区画のそれぞれが連通可能な隔壁により隔てられた複数の室を有しても良い。そして、ある特定の輸液成分と、該成分と共存することにより化学変化又は物理変化を受け得る成分とを、異なる区画に充填することとなる。

【0038】かかる構造の輸液バッグの具体的な態様を、図を引用しつつ次に示す。本発明に用いられる輸液バッグは、輸液成分を充填するための複数の区画を有する。区画の数は特に限定されないが、実用上の観点及び製造コストの観点から、2、3及び4からなる群より選ばれるいずれか一つが好ましい。

【0039】図1及び図2は、輸液バッグの基本的構造を示す模式図である。図1において、輸液バッグは二つの区画A、Bを有し、A、Bは相互に連通不可能なように隔離手段6によって隔離されており、A、Bは輸液を排出するための口部3、4をそれぞれ一つ有している。そして、別の輸液成分を混注するための混注口12がBに設けられている。

【0040】さらに、図2において、輸液バッグは三つの区画A、B、Cを有し、A、B、Cは相互に連通不可能なように隔離手段6及び7によって隔離されており、A、B、Cは輸液を排出するための口部3、4、5をそれぞれ一つ有している。そして、各区画には必要に応じて充填部11が設けられ、充填部11を介して各区画に輸液成分を充填する。さらに、図示しないが、A、B、C及びDから構成される四区画タイプの輸液バッグや、五区画以上の輸液バッグも本発明に使用することができる。

【0041】本発明に用いられる輸液バッグにおいて、区画は相互に連通不可能なように隔離されている。隔離手段は区画間の連通が不可能な隔離手段とする。例えば、バッグ周縁の熱溶着と同様の条件で熱溶着を行って隔離手段を形成することにより区画間の連通が不可能となる。かかる輸液バッグは区画間の連通が不可能であるため、輸液成分の充填時、保存時及び患者への投与時のいずれの時点においても、異なる区画に充填された輸液成分が輸液バッグ内で混合することはない。混合されるのは、患者の体内に注入される直前の長くて数分間という

ことになり、長時間接触させると室温でも化学変化を起こしうる複数の成分が輸液製剤中に含まれていても別々の区画に充填されている限り安定に体内に注入することが可能となる。

【0042】さらに、輸液バッグの区画の少なくとも一つが連通可能な隔壁により複数の室に分画されているバッグを用いることもできる。このように、一つの区画内に複数の室を設けることによって、輸液製剤の製造工程中の加熱滅菌処理時の各成分間の反応を回避することが可能であり、輸液成分の組合せの多様化に対応することができる。

【0043】図3は、輸液バッグの基本的構造を示す模式図である。図3で示される輸液バッグでは、二区画タイプの輸液バッグであって、その区画の少なくとも一つ(A)が連通可能な隔壁(弱シール部8)により複数の室(二室:aとb)に分画されている。そして、各区画は口部3、4をそれぞれ有している。

【0044】区画内に室を設けるためには、区画を弱シールして分画すれば良い。弱シールした箇所(弱シール部)にバッグ外部から応力をかけることによって、弱シール部のシールが解除されて各室間の連通がなされる。そしてバッグ内で簡単に且つ無菌的に輸液成分を混合することができる。

【0045】弱シール部は、公知の輸液バッグ等において弱シール部の形成に由来から採用されている方法によって形成することができる。例えば、弱シール部を強シールが必要とされるバッグ周縁よりも弱めに熱溶着する方法、弱シール部をバッグ周縁に比べて剥離しやすい材料から形成する方法等を採用することができる。

【0046】連通可能な隔壁としてはこのような弱シール部が挙げられるが、その他に、輸液バッグの胴部分をピンチ部材を用いて外部から挟み込んで内部空間を複数の室に分割し、投与時に該ピンチ部材を取り外して各室の輸液を混合する方式のものや、さらに、輸液バッグの各室を分画する境界部を閉塞し、境界部の一部分に破壊により開封可能なポート部材を装着し、投与時にポート部材を折る等して各室の輸液を混合する手段等も挙げられる。

【0047】室の数は特に限定されないが、実用上の観点及び製造コストの観点から、一区画あたり2〜5が好ましく、2〜4がより好ましく、2〜3がさらに好ましい。

【0048】区画内にさらに複数の室を有するこのような輸液バッグの好ましい態様としては、次のものが挙げられる。

1) 区画の数が2であって、その少なくとも一つの区画が連通可能な隔壁により二室、三室又は四室のいずれかに分画されている輸液バッグ。

2) 区画の数が3であって、その少なくとも一つの区画が連通可能な隔壁により二室、三室又は四室のいずれかに

に分画されている輸液バッグ。

3) 区画の数が4であって、その少なくとも一つの区画が連通可能な隔壁により二室、三室又は四室のいずれかに分画されている輸液バッグ。

【0049】1)の態様の輸液バッグの一例は、図3に示される基本的構造を有するバッグである。図3に示されるバッグは、区画Aが弱シール部8によってa、bの二室に分画されている。a、b及びBへはそれぞれの充填部11を介して輸液成分が充填されることとなる。また、口部は各区画ごとに一つずつ(口部3、4)設けられている。

【0050】1)の態様の輸液バッグのさらなる一例は、図4に示される基本的構造を有するバッグである。図4に示されるバッグは、区画Aが弱シール部8によってa、bの二室に分画され、さらに区画Bが弱シール部9によってc、dの二室に分画されている。a、b、c及びdへはそれぞれの充填部11を介して輸液成分が充填されることとなる。また、口部は各区画ごとに一つずつ(口部3、4)設けられている。

【0051】1)の態様の輸液バッグのさらなる一例は、図5に示される基本的構造を有するバッグである。図5に示されるバッグは、区画Aが弱シール部8及び9によってa、b及びcの三室に分画されている。a、b、c及びBへはそれぞれの充填部11を介して輸液成分が充填されることとなる。また、口部は各区画ごとに一つずつ(口部3、4)設けられている。

【0052】1)の態様の輸液バッグのさらなる一例は、図6に示される基本的構造を有するバッグである。図6に示されるバッグは、区画Aが弱シール部8及び9によってa、b及びcの三室に分画されている。a、b、c及びBへはそれぞれの充填部11を介して輸液成分が充填されることとなる。また、口部は各区画ごとに一つずつ(口部3、4)設けられている。

【0053】図5及び図6に示すように、室の形状は特に限定されるものではなく、輸液成分の量や各輸液成分の混合の順序等に応じて適宜設定すれば良い。

【0054】さらに、本発明における輸液バッグの具体的な例として、持ち手やバッグの吊下げ用の孔等の部材が設けられたものが挙げられる。

【0055】例えば、図7及び図8に示される基本的構造を有する輸液バッグには、支柱への設置時等に使用される持ち手21が設けられている。ここで、持ち手21は限定されるわけではないが、隔離手段6に接して設けることが好ましい。そして、口部3及び4は互いに向かい合う位置に設けることが好ましく、区画A、Bを隔離する隔離手段6、及び持ち手21は口部3、4の間に設けることが好ましいが、これらに限定されない。

【0056】バッグの形状が方形の場合の口部、持ち手及び隔離手段の相対的な位置関係の例としては、A)バッグの一つの辺に口部3を、その辺に対する辺に口部4を

設け、そして口部を設けた辺と平行に持ち手21と隔離手段6を設ける例(図7)や、B)バッグの一つの頂点に口部3を、その頂点に対する頂点に口部4を設け、そして口部を設けた頂点以外の頂点を結ぶ対角線上に持ち手21と隔離手段6を設ける例(図8)等が挙げられる。図7及び図8に示されるような構造とすれば、持ち手21を支柱に設置した場合、隔離手段6の個所でバッグが折れ曲がって口部3、4側が鉛直下方向に向くため、輸液ラインの接続が容易になる等の点で好都合である。

【0057】さらに、図9に示される基本的構造を有する輸液バッグには、支柱への設置時等に使用されるバッグの吊下げ用の孔23が設けられている。そしてさらに、バッグの吊下げ用の孔23を補強するために、密着シール部22が設けられている。図9では、バッグの吊下げ用の孔23は、バッグを吊下げた場合に口部3、4が鉛直下方向に向くような位置に設けられている。そして、区画A、Bを隔離する隔離手段6は、かかる鉛直方向と平行となる位置に設けられている。

【0058】図9に示されるような構造とすれば、バッグの吊下げ用の孔23を支柱に取り付けた場合、隔離手段6の個所でバッグを折り曲げることができるため、輸液ラインの接続が容易になる等の点で好都合である。

【0059】輸液バッグの材質としては、従来より輸液容器等に使用されている可撓性樹脂が好ましい。より好ましい樹脂としては、ある程度の耐熱性のある軟質合成樹脂(ポリオレフィン類(ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン-プロピレン共重合体、ポリプロピレンとポリエチレン又はポリブテンとの混合物、前記ポリオレフィンの部分架橋物、エチレン-酢酸ビニル共重合体、エチレン-(メタ)アクリル酸エステル共重合体、エチレン-(メタ)アクリル酸共重合体、エチレン-無水マレイン酸共重合体等)、ポリ塩化ビニル、塩化ビニル-酢酸ビニル共重合体、フッ化エチレン-塩化ビニリデン共重合体、ポリエステル(ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート)、ナイロン、スチレン系エラストマー(スチレン-エチレン-ブチレン-スチレンブロック共重合体、水素添加スチレン-エチレン-ブタジエン共重合体、水素添加スチレン-イソプレン-スチレン共重合体等)等)である。

【0060】これらの重合体を単独で、又は適宜混合して得られる混合物で樹脂シートを形成したり、あるいはこれらの樹脂シートを貼りあわせて多層シートを形成し、この樹脂シートで袋状物を作製する。そして、輸液を排出する口部や輸液成分を充填する充填部を設けて輸液バッグを得る。輸液バッグに使用する耐熱性軟質合成樹脂の好適例としては、ポリプロピレンとスチレン系エラストマーとの混合物などが挙げられる。

【0061】輸液バッグは、従来一般的な輸液バッグの製造方法を適宜応用して製造することができる。例えば、二枚の樹脂シートの周縁部を熱溶着する方法(シー

ト方式)、インフレーション成形機により樹脂を押し出し成形して筒状に成形したものの両端開口部を熱溶着する方法(インフレ方式)、バリソンの一部を金型で挟み、気体を吹き込むことによって成型する方法(ブロー成型方式)等を採用して製造することができる。

【0062】輸液バッグの空気透過性としては、気密性が高いものが好ましい。例えば、気密性を酸素透過度で表した場合、20℃、60%RHで、5mL(STP)/m<sup>3</sup>・24時間以下のものが好ましく、1mL(STP)/m<sup>3</sup>・24時間以下のものがより好ましい。

【0063】各区画の容積の総量は、適用する患者等に依存するため一概には言えないが、例えば500~4000mLが好ましく、1000~3000mLがより好ましく、1500~2000mLが特に好ましい。このような輸液バッグを用いれば一日必要量的全輸液成分をバッグ内に充填することができる。その結果、輸液バッグを取り替えることなく長時間、例えば12時間を超える連続投与が可能となる。

【0064】各区画間の容積比は、各区画に充填される輸液成分の種類等に応じて適宜設定可能である。例えば二区画(A、B)タイプの輸液バッグの場合、A:B=1:0.05~20が好ましく、1:0.1~10がより好ましく、1:0.5~2が特に好ましい。例えば三区画(A、B、C)タイプの輸液バッグの場合、A:B:C=1:0.05~20:0.05~20が好ましく、1:0.1~10:0.1~10がより好ましく、1:0.5~2:0.5~2が特に好ましい。例えば四区画(A、B、C、D)タイプの輸液バッグの場合、A:B:C:D=1:0.05~20:0.05~20:0.05~20が好ましく、1:0.1~10:0.1~10:0.1~10がより好ましく、1:0.5~2:0.5~2:0.5~2が特に好ましい。

【0065】区画の中に設けられる各室間の容積比としては、各室に充填される輸液成分の種類等に依存するため一概には言えないが、例えば二室(a、b)の場合、a:b=1:0.05~20が好ましく、1:0.1~10がより好ましく、1:0.5~2が特に好ましい。また、例えば三室(a、b、c)の場合、a:b:c=1:0.05~20:0.05~20が好ましく、1:0.1~10:0.1~10がより好ましく、1:0.5~2:0.5~2が特に好ましい。また、例えば四室(a、b、c、d)の場合、a:b:c:d=1:0.05~20:0.05~20:0.05~20が好ましく、1:0.1~10:0.1~10:0.1~10がより好ましく、1:0.5~2:0.5~2:0.5~2が特に好ましい。

【0066】本発明に用いられる輸液バッグの各区画は輸液を排出するための口部をそれぞれ有している。かかる口部を各区画ごとに設けることにより、各区画に分けて充填された輸液成分が輸液バッグ内で混合することな

く、各輸液成分を輸液バッグ外に排出させ、患者体内に注入する直前に混合させることができる。バッグ本体と口部との接続方法は、公知の方法、例えば熱溶着等の方法が挙げられる。また、区画あたりの口部の数は通常1であるが、必要に応じて2〜4に増やすことができる。

【0067】口部の構造及び材質は特に制限されず、輸液バッグにおいて従来から採用されている構造及び材質とすることができる。口部の例としては、ポリエチレン、ポリプロピレン等のポリオレフィン、ポリスチレン、ポリカーボネート等の半硬質材料からなる筒状部材と、該筒状部材内又はその端部に配置された、針刺可能な密封部材とからなる構造のものや、このような構造物にさらにプラスチックでラミネート加工が施されたもの等が挙げられる。ここで、針刺可能な密封部材の材質としては、弾性材料（例えば、イソプレンゴム、天然ゴム、ブチルゴム、ブタジエンゴム、スチレン-ブタジエンゴム、シリコンゴム等の各種ゴム材料（特に加硫したもの）、ポリウレタン系、ポリアミド系、ポリエステル系、オレフィン系、スチレン系等の各種熱可塑性エラストマー、それらの混合物等）が挙げられる。

【0068】患者への投与時には、各口部に輸液ライン10を接続することとなる。各輸液ライン同士を例えば図1に示すように接続して患者に輸液成分を投与する。各区画に分けられて充填された輸液成分は、輸液ライン内で初めて互いに接触することとなる。輸液ライン内での輸液成分の滞留は比較的短時間であることから、各輸液成分の接触・混合による影響（例えば、分解、沈殿生成、変質、着色等）がほとんど生じないまま、輸液成分が患者に投与されることとなる。

【0069】なお、必要に応じて、輸液成分を充填する充填部11を区画（さらに室を有する場合は室）に設けても構わない。この場合、該充填部を経由して輸液成分が充填されることとなる。一方、かかる充填部を設けなくとも、輸液成分を区画内（又は室内）に充填することができる。この場合、バッグの製造時に熱溶着しない箇所を設けておき、そこから輸液成分を充填する。そしてその後、当該箇所を熱溶着すれば良い。バッグ本体と充填部との接続方法は、公知の方法、例えば熱溶着等が挙げられる。

【0070】充填部の構造及び材質は特に制限されず、輸液バッグにおいて従来から採用されている構造及び材質とすることができる。例えば、口部と同様の材質とすれば良い。ただし、誤った接続による事故を防止するために、充填部の構造は、通常、口部と形状的に異なる構造とすることが好ましい。

【0071】さらに、区画内（又は室内）に別の輸液成分を必要に応じて混注するための部材（いわゆる混注口）をバッグに設けても良い。混注口の構造及び材質は特に制限されず、輸液バッグにおいて従来から採用されている構造及び材質とすることができる。例えば、口部

と同様の材質とすれば良い。ただし、誤った接続による事故を防止するために、混注口の構造は、通常、口部と形状的に異なる構造とすることが好ましい。

【0072】輸液バッグの滅菌は常法に従って行うことができる。例えば、電子線滅菌法、紫外線滅菌法、γ線滅菌法、オートクレーブ滅菌法、ガス滅菌法等のいずれか又はこれらの組合せにより行えば良い。

### 【0073】3. 輸液製剤

本発明の輸液製剤は、上記の輸液バッグに各輸液成分を充填することにより製造することができる。輸液バッグの各区画（又は各室）への各輸液成分の充填・密封は、常法に従って行うことができる。例えば、汙過滅菌、加熱滅菌等により予め滅菌した輸液成分を、各区画等に無菌的に充填・密封する方法や、各区画等にそれぞれ輸液成分を充填・密封し、次いで内容物と共に輸液バッグごと常法（例えば、高圧蒸気滅菌法、熱水浸漬滅菌法、熱水シャワー滅菌法）に従って滅菌する方法等を採用することができる。

【0074】また、輸液製剤に用いられる輸液バッグとしては、上記の輸液バッグが挙げられる。次に、本発明の輸液製剤の具体的な態様について説明する。

【0075】(1) 微量元素と、該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分とが充填されてなる輸液製剤

本態様の輸液製剤では、輸液バッグの異なる区画に、微量元素と、該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分とが輸液成分としてそれぞれ充填されている。

【0076】輸液バッグには、微量元素や該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分に影響を与えない限り、他の種類の輸液成分が添加成分としてさらに充填されていても良い。このような添加成分は、一種類でも良く、二種類以上でも良い。

【0077】具体的な添加成分としては、アミノ酸類、電解質、糖類及び脂肪乳剤からなる群より選ばれる一種以上の成分が挙げられる。ただし、これらの添加成分の全ての種類が輸液製剤に充填される必要はなく、輸液製剤の目的により、適宜選択すれば良い。充填の組合せに関して、メイラード反応を抑制する観点から、アミノ酸類と糖類は同じ区画又は同じ室に充填しない。さらに、油脂粒子を安定化させる観点から、電解質と脂肪乳剤は同じ区画に充填しない。従って、添加成分の充填の際の好ましい分配の一態様としては、アミノ酸類、電解質、糖類及び脂肪乳剤からなる群より選ばれる1種以上の添加成分が、アミノ酸類と糖類が同一の室に分配されないようにかつ電解質と脂肪乳剤が同一の室に分配されないように、各室に充填される態様が挙げられる。

【0078】また、輸液バッグに充填される各輸液成分の量としては、該輸液成分の一日必要量が好ましい。本発明の輸液製剤は、投与時間が長時間であっても、各成

分の変化等が生じることなく安定且つ安全に投与することができるため、従来よりも多量の輸液成分を充填することができる。

【0079】本態様に用いることのできる好ましい輸液バッグとしては、例えば図1に示されるような二区画のバッグ、図3に示されるような二区画でかつ一方の区画が二室に分画されている（二区画二室の）バッグ、図4に示されるような二区画で各区画が二室に分画されている（二区画四室の）バッグ、図2に示されるような三区画のバッグ等が挙げられる。

【0080】二区画のバッグを用いる場合、微量元素は一方の区画（区画A）に、そして該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分は別の区画（区画B）にそれぞれ分けて充填される。

【0081】必要に応じて、さらに添加成分が輸液バッグ内に充填されていても良い。この場合、各輸液成分の充填の組合せの例としては、1) 区画Aにアミノ酸類及び／又は脂肪乳剤が充填され、区画Bに電解質及び／又は糖類が充填される態様、2) 区画Aに電解質及び／又は糖類が充填され、区画Bにアミノ酸類及び／又は脂肪乳剤が充填される態様、3) 区画Aに脂肪乳剤及び／又は糖類が充填され、区画Bにアミノ酸類及び／又は電解質が充填される態様、及び4) 区画Aにアミノ酸類及び／又は電解質が充填され、区画Bに脂肪乳剤及び／又は糖類が充填される態様が挙げられる。これらの態様が二区画のバッグを用いる場合の組合せの全てではない。例えば脂肪乳剤が充填されない態様等も本発明に包含される組合せである。当業者であれば、本明細書に記載されていない組合せについても、本明細書の記載から容易に導き出すことができ、かかる組合せも本発明に包含される。

【0082】二区画二室のバッグを用いる場合、すなわち、輸液バッグの区画が区画A及び区画Bの二区画であり、区画Aが連通可能な隔壁により室a<sub>1</sub>及び室a<sub>2</sub>に分画され、かつ区画Bが一室よりなる輸液バッグを用いる場合、区画Aに微量元素が、そして区画Bに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分が充填され、さらに一種以上の添加成分が輸液バッグ内に充填される。かかる添加成分は、アミノ酸類と糖類が同一の室に分配されないようにかつ電解質と脂肪乳剤が同一の室に分配されないように、各室に充填される。

【0083】上記の場合の各輸液成分の充填の組合せの例としては、1) 室a<sub>1</sub>に微量元素と脂肪乳剤が、室a<sub>2</sub>に糖類が、区画Bに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分、アミノ酸類及び電解質がそれぞれ充填される態様、2) 室a<sub>1</sub>に微量元素と脂肪乳剤が、室a<sub>2</sub>にアミノ酸類が、区画Bに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分、糖類及び電解質がそれぞれ充填される態様、3) 室a<sub>1</sub>に微量元素と電解質が、室a<sub>2</sub>に糖類が、区画Bに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分、アミノ酸類及び脂肪

乳剤がそれぞれ充填される態様、4) 室a<sub>1</sub>に微量元素と電解質が、室a<sub>2</sub>にアミノ酸類が、区画Bに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分、糖類及び脂肪乳剤が充填される態様、5) 室a<sub>1</sub>に微量元素とアミノ酸類が、室a<sub>2</sub>に糖類と脂肪乳剤が、区画Bに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分及び電解質がそれぞれ充填される態様、6) 室a<sub>1</sub>に微量元素とアミノ酸類が、室a<sub>2</sub>に糖類と電解質が、区画Bに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分と脂肪乳剤がそれぞれ充填される態様、7) 室a<sub>1</sub>に微量元素と糖類が、室a<sub>2</sub>にアミノ酸類と脂肪乳剤が、区画Bに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分と電解質がそれぞれ充填される態様、8) 室a<sub>1</sub>に微量元素と糖類が、室a<sub>2</sub>にアミノ酸類と電解質が、区画Bに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分と脂肪乳剤がそれぞれ充填される態様、並びに9) 室a<sub>1</sub>に微量元素と糖類が、室a<sub>2</sub>に脂肪乳剤が、区画Bに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分、アミノ酸類及び電解質がそれぞれ充填される態様等が挙げられる。

【0084】これらの態様が二区画二室のバッグを用いる場合の組合せの全てではなく、例えば、区画Bに微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分のみが充填される態様（例えば、室a<sub>1</sub>に微量元素と電解質とアミノ酸類が、該室a<sub>2</sub>に脂肪乳剤と糖類が、該区画Bに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分がそれぞれ充填されてなる輸液製剤等）、室a<sub>1</sub>に微量元素のみが充填される態様、さらには脂肪乳剤が充填されない態様、その他の容易に考えられる態様等も、本発明に包含される組合せである。当業者であれば、本明細書に記載されていない組合せについても、本明細書の記載から容易に導き出すことができ、かかる組合せも本発明に包含される。

【0085】二区画四室のバッグを用いる場合、すなわち、輸液バッグの区画が区画A及び区画Bの二区画であり、区画Aが連通可能な隔壁により室a<sub>1</sub>及び室a<sub>2</sub>に分画され、かつ区画Bが連通可能な隔壁により室b<sub>1</sub>及び室b<sub>2</sub>に分画された輸液バッグを用いる場合、室a<sub>1</sub>に微量元素が、室b<sub>1</sub>に該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分がそれぞれ充填される。さらに一種以上の添加成分が輸液バッグ内に充填される。かかる添加成分は、アミノ酸類と糖類が同一の室に分配されないように、かつ電解質と脂肪乳剤が同一の室に分配されないように各室に充填される。

【0086】上記の場合の各輸液成分の充填の組合せの例としては、1) 室a<sub>1</sub>に微量元素が、室a<sub>2</sub>に糖類と電解質が、室b<sub>1</sub>に該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分が、そして室b<sub>2</sub>に脂肪乳剤とアミノ酸類がそれぞれ充填される態様、2) 室a<sub>1</sub>に微量元素が、室a<sub>2</sub>に脂肪乳剤及びアミノ酸類が、室b<sub>1</sub>に該微

量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分が、そして室 $b_2$ に糖類と電解質がそれぞれ充填される態様、3)室 $a_1$ に微量元素が、室 $a_2$ に脂肪乳剤及び糖類が、室 $b_1$ に該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分が、そして室 $b_2$ に電解質とアミノ酸類がそれぞれ充填される態様、並びに4)室 $a_1$ に微量元素が、室 $a_2$ に電解質とアミノ酸類が、室 $b_1$ に該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分が、そして室 $b_2$ に脂肪乳剤及び糖類がそれぞれ充填される態様等が挙げられる。

【0087】これらの態様が二区画四室のバッグを用いる場合の組合せの全てではなく、例えば、室 $a_1$ に複数の輸液成分が充填される態様（例えば、室 $a_1$ に微量元素と電解質が、室 $a_2$ に糖類が、室 $b_1$ に該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分とアミノ酸類が、そして室 $b_2$ に脂肪乳剤がそれぞれ充填されてなる輸液製剤等）や、脂肪乳剤が充填されない態様等も、本発明に包含される組合せである。当業者であれば、本明細書に記載されていない組合せについても、本明細書の記載から容易に導き出すことができ、かかる組合せも本発明に包含される。

【0088】三区画のバッグを用いる場合、微量元素は一方の区画（区画A）に、添加成分は別の区画（区画B）に、そして該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分は残りの区画（区画C）にそれぞれ分けて充填される。さらに必要に応じて、区画A及び／又は区画Bに添加成分を充填しても良い。かかる添加成分は、アミノ酸類と糖類が同一の室に分配されないように、かつ電解質と脂肪乳剤が同一の室に分配されないように各室に充填される。

【0089】上記の場合の各輸液成分の充填の組合せの例としては、1)区画Aに微量元素と脂肪乳剤が、区画Bに糖類と電解質が、区画Cに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分とアミノ酸類がそれぞれ充填される態様、2)区画Aに微量元素と脂肪乳剤が、区画Bにアミノ酸類と電解質が、区画Cに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分と糖類がそれぞれ充填される態様、3)区画Aに微量元素と電解質が、区画Bに糖類と脂肪乳剤が、区画Cに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分とアミノ酸類がそれぞれ充填される態様、4)区画Aに微量元素と電解質が、区画Bにアミノ酸類と脂肪乳剤が、区画Cに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分と糖類がそれぞれ充填される態様、5)区画Aに微量元素とアミノ酸類が、区画Bに糖類と脂肪乳剤が、区画Cに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分と電解質がそれぞれ充填される態様、6)区画Aに微量元素とアミノ酸類が、区画Bに糖類と電解質が、区画Cに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分と脂肪乳剤がそれぞれ充填される態様、7)区画Aに微量

元素と糖類が、区画Bにアミノ酸類と脂肪乳剤が、区画Cに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分と電解質がそれぞれ充填される態様、並びに8)区画Aに微量元素と糖類が、区画Bにアミノ酸類と電解質が、区画Cに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分と脂肪乳剤がそれぞれ充填される態様等が挙げられる。

【0090】これらの態様が三区画のバッグを用いる場合の組合せの全てではなく、例えば、一つの区画に三種類の輸液成分が充填される態様（例えば、区画Aに微量元素、脂肪乳剤及び糖類が、区画Bに電解質が、区画Cに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分とアミノ酸類がそれぞれ充填される輸液製剤や、あるいは区画Aに微量元素と糖類と電解質が、区画Bに脂肪乳剤が、区画Cに該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分とアミノ酸類がそれぞれ充填されてなる輸液製剤等）や、脂肪乳剤が充填されない態様等も、本発明に包含される組合せである。当業者であれば、本明細書に記載されていない組合せについても、本明細書の記載から容易に導き出すことができ、かかる組合せも本発明に包含される。

【0091】(2)アミノ酸類と糖類とが充填されてなる輸液製剤

本態様の輸液製剤では、輸液バッグの異なる区画に、アミノ酸類と糖類とが輸液成分としてそれぞれ充填されている。

【0092】輸液バッグには、アミノ酸類や糖類に影響を与えない限り、他の種類の輸液成分が添加成分としてさらに充填されていても良い。このような添加成分は、一種類でも良く、二種類以上でも良い。

【0093】具体的な添加成分としては、微量元素、電解質、微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分及び脂肪乳剤からなる群より選ばれる一種以上の成分が挙げられる。ただし、これらの添加成分の全ての種類が輸液製剤に充填される必要はなく、輸液製剤の目的により、適宜選択すれば良い。充填の組合せに関して、微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分の分解等を抑制する観点から、微量元素と当該成分とは同じ区画に充填しない。さらに、油脂粒子を安定化させる観点から、電解質と脂肪乳剤は同じ区画に充填しない。よって、添加成分の充填の際の好ましい分配の一態様としては、微量元素、電解質、微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分、及び脂肪乳剤からなる群より選ばれる1種以上の添加成分が、微量元素と該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分が同一の室に分配されないように且つ電解質と脂肪乳剤が同一の室に分配されないように、各室に充填される態様が挙げられる。

【0094】また、輸液バッグに充填される各輸液成分の量としては、該輸液成分の一日必要量が好ましい。本



発明の輸液製剤は、投与時間が長時間であっても、各成分の変化等が生じることなく安定且つ安全に投与することができるため、従来よりも多量の輸液成分を充填することができる。

【0095】本態様に用いることのできる好ましい輸液バッグとしては、例えば図1に示されるような二区画のバッグ、図3に示されるような二区画でかつ一方の区画が二室に分画されている（二区画二室の）バッグ、図4に示されるような二区画で各区画が二室に分画されている（二区画四室の）バッグ、図2に示されるような三区画のバッグ等が挙げられる。

【0096】二区画のバッグを用いる場合、アミノ酸類は一方の区画（区画A）に、そして糖類は別の区画（区画B）にそれぞれ分けて充填される。必要に応じて、さらに添加成分が充填されていても良い。この場合、具体的な組合せの例としては、1) 区画Aに脂肪乳剤及び／又は微量元素が充填され、区画Bに電解質及び／又は微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分が充填される態様、2) 区画Aに電解質及び／又は微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分が充填され、区画Bに脂肪乳剤及び／又は微量元素が充填される態様、3) 区画Aに脂肪乳剤及び／又は微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分が充填され、区画Bに電解質及び／又は微量元素が充填される態様、及び4) 区画Aに電解質及び／又は微量元素が充填され、区画Bに脂肪乳剤及び／又は微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分が充填される態様等が挙げられる。

【0097】また、二区画のバッグを用いる場合であって、添加成分として微量元素を用いないときの輸液製剤のさらなる態様としては、アミノ酸類、電解質、糖類、ビタミン類及び脂肪乳剤からなる群より選ばれる1種以上の添加成分がアミノ酸類と糖類が同一の区画に分配されないように、かつ電解質と脂肪乳剤が同一の区画に分配されないように該区画A及び区画Bに充填される。上記の態様が二区画のバッグを用いる場合の組合せの全てではなく、例えば脂肪乳剤が充填されない態様等も本発明に包含される組合せである。当業者であれば、本明細書に記載されていない組合せについても、本明細書の記載から容易に導き出すことができ、かかる組合せも本発明に包含される。

【0098】二区画二室のバッグを用いる場合、すなわち、輸液バックの区画が区画A及び区画Bの二区画であり、区画Aが連通可能な隔壁により室 $a_1$ 及び室 $a_2$ に分画され、かつ区画Bが一室よりなる輸液バックを用いる場合、区画Aにアミノ酸類が、そして区画Bに糖類が充填され、さらに一種以上の添加成分が輸液バック内に充填される。かかる添加成分は、微量元素と該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分が同一の室に分配されないように、かつ電解質と脂肪乳剤が同一

の室に分配されないように各室に充填される。

【0099】上記の場合の各輸液成分の充填の組合せの例としては、1) 室 $a_1$ にアミノ酸類と脂肪乳剤が、室 $a_2$ に微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分が、区画Bに糖類、微量元素及び電解質がそれぞれ充填される態様、2) 室 $a_1$ にアミノ酸類と脂肪乳剤が、室 $a_2$ に微量元素が、区画Bに糖類、微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分及び電解質がそれぞれ充填される態様、3) 室 $a_1$ にアミノ酸類と電解質が、室 $a_2$ に微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分が、区画Bに糖類、微量元素及び脂肪乳剤がそれぞれ充填される態様、並びに4) 室 $a_1$ にアミノ酸類と電解質が、室 $a_2$ に微量元素が、区画Bに糖類、微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分及び脂肪乳剤が充填される態様等が挙げられる。

【0100】また、二区画二室のバッグを用いる場合であって、添加成分として微量元素を用いないときの輸液製剤のさらなる態様としては、アミノ酸類、電解質、糖類、ビタミン類及び脂肪乳剤からなる群より選ばれる1種以上の添加成分が、アミノ酸類と糖類が区画Aの同一の室又は区画Bに分配されないように且つ電解質と脂肪乳剤が区画Aの同一の室又は区画Bに分配されないように、各区画若しくは同一区画の各室に充填される。

【0101】上記の態様が二区画二室のバッグを用いる場合の組合せの全てではなく、例えば、室 $a_1$ にアミノ酸類のみが充填される態様や、区画Bにアミノ酸類が充填される態様、脂肪乳剤が充填されない態様等も、本発明に包含される組合せである。当業者であれば、本明細書に記載されていない組合せについても、本明細書の記載から容易に導き出すことができ、かかる組合せも本発明に包含される。

【0102】二区画四室のバッグを用いる場合、アミノ酸類は一方の区画（区画A）のいずれかの室（室 $a_1$ ）に、そして糖類は別の区画（区画B）のいずれかの室（室 $b_1$ ）にそれぞれ分けて充填される。必要に応じて、さらに添加成分が充填されていても良い。この場合、添加成分は残りの室（区画Aの室 $a_2$ 及び／又は区画Bの室 $b_2$ ）に充填される。この場合、具体的な組合せの例としては、1) 室 $a_2$ に脂肪乳剤及び／又は微量元素が充填され、室 $b_2$ に電解質及び／又は微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分が充填される態様、2) 室 $a_2$ に電解質及び／又は微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分が充填され、室 $b_2$ に脂肪乳剤及び／又は微量元素が充填される態様、3) 室 $a_2$ に脂肪乳剤及び／又は微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分が充填され、室 $b_2$ に電解質及び／又は微量元素が充填される態様、及び4) 室 $a_2$ に電解質及び／又は微量元素が充填され、室 $b_2$ に脂肪乳剤及び／又は微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分が充填される態様が挙げられる。

【0103】これらの態様が二区画四室のバッグを用いる場合の組合せの全てではなく、例えば、さらに、添加成分が室 $a_1$ 及び/又は室 $b_1$ に充填される態様等も、本発明に包含される組合せである。当業者であれば、本明細書に記載されていない組合せについても、本明細書の記載から容易に導き出すことができ、かかる組合せも本発明に包含される。

【0104】三区画のバッグを用いる場合、アミノ酸類は一方の区画（区画A）に、添加成分は別の区画（区画B）に、そして糖類は残りの区画（区画C）にそれぞれ分けて充填される。さらに必要に応じて、区画A及び/又は区画Bに添加成分を充填しても良い。かかる添加成分は、微量元素と微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分が同一の室に分配されないように且つ電解質と脂肪乳剤が同一の室に分配されないように、各室に充填される。

【0105】上記の場合の各輸液成分の充填の組合せの例としては、1)区画Aにアミノ酸類と脂肪乳剤が、区画Bに微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分と電解質が、区画Cに糖類と微量元素がそれぞれ充填される態様、2)区画Aにアミノ酸類と脂肪乳剤が、区画Bに微量元素と電解質が、区画Cに糖類と微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分がそれぞれ充填される態様、3)区画Aにアミノ酸類と電解質が、区画Bに微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分と脂肪乳剤が、区画Cに糖類と微量元素がそれぞれ充填される態様、4)区画Aにアミノ酸類と電解質が、区画Bに微量元素と脂肪乳剤が、区画Cに糖類と微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分がそれぞれ充填される態様、5)区画Aにアミノ酸類と微量元素が、区画Bに微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分と脂肪乳剤が、区画Cに糖類と電解質がそれぞれ充填される態様、6)区画Aにアミノ酸類と微量元素が、区画Bに微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分と電解質が、区画Cに糖類と脂肪乳剤がそれぞれ充填される態様、7)区画Aにアミノ酸類と微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分が、区画Bに微量元素と脂肪乳剤が、区画Cに糖類と電解質がそれぞれ充填される態様、並びに8)区画Aにアミノ酸類と微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分が、区画Bに微量元素と電解質が、区画Cに糖類と脂肪乳剤がそれぞれ充填される態様等が挙げられる。

【0106】また、三区画のバッグを用いる場合であって、添加成分として微量元素を用いないときの輸液製剤のさらなる態様としては、アミノ酸類、電解質、糖類、ビタミン類及び脂肪乳剤からなる群より選ばれる1種以上の添加成分が、アミノ酸類と糖類が同一の区画に分配されないように且つ電解質と脂肪乳剤が同一の区画に分配されないように、各区画に充填される。

【0107】これらの態様が三区画のバッグを用いる場

合の組合せの全てではなく、例えば、一つの区画に三種類の輸液成分が充填される態様や、脂肪乳剤が充填されない態様等も、本発明に包含される組合せである。当業者であれば、本明細書に記載されていない組合せについても、本明細書の記載から容易に導き出すことができ、かかる組合せも本発明に包含される。

【0108】(3)脂肪乳剤と電解質とが充填されてなる輸液製剤

本態様の輸液製剤では、輸液バッグの異なる区画に、脂肪乳剤と電解質とが輸液成分としてそれぞれ充填されている。

【0109】輸液バッグには、脂肪乳剤や電解質に影響を与えない限り、他の種類の輸液成分が添加成分としてさらに充填されていても良い。このような添加成分は、一種類でも良く、二種類以上でも良い。

【0110】具体的な添加成分としては、アミノ酸類、微量元素、糖類及び該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分からなる群より選ばれる一種以上の成分が挙げられる。ただし、これらの添加成分の全ての種類が輸液製剤に充填される必要はなく、輸液製剤の目的により、適宜選択すれば良い。充填の組合せに関して、メイラード反応を抑制する観点から、アミノ酸類と糖類は同じ区画に充填しない。さらに、微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分の分解等を抑制する観点から、微量元素と微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分とは同じ区画に充填しない。従って、添加成分の充填の際の好ましい分配の一態様としては、アミノ酸類、微量元素、糖類及び該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分からなる群より選ばれる1種以上の添加成分が、微量元素と該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分が同一の室に分配されないように且つアミノ酸類と糖類が同一の室に分配されないように、各室に充填される態様が挙げられる。

【0111】また、輸液バッグに充填される各輸液成分の量としては、該輸液成分の一日必要量が好ましい。本発明の輸液製剤は、投与時間が長時間であっても、各成分の変化等が生じることなく安定且つ安全に投与することができるため、従来よりも多量の輸液成分を充填することができる。

【0112】本態様に用いることのできる好ましい輸液バッグとしては、例えば図1に示されるような二区画のバッグ、図3に示されるような二区画でかつ一方の区画が二室に分画されている（二区画二室の）バッグ、図4に示されるような二区画で各区画が二室に分画されている（二区画四室の）バッグ、図2に示されるような三区画のバッグ等が挙げられる。

【0113】二区画のバッグを用いる場合、脂肪乳剤は一方の区画（区画A）に、そして電解質は別の区画（区画B）にそれぞれ分けて充填される。必要に応じて、さ

らに添加成分が充填されていても良い。この場合、具体的な組合せの例としては、1) 区画Aに微量元素及び／又はアミノ酸類が充填され、区画Bに微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分及び／又は糖類が充填される態様、2) 区画Aに微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分及び／又は糖類が充填され、区画Bに微量元素及び／又はアミノ酸類が充填される態様、3) 区画Aに微量元素及び／又は糖類が充填され、区画Bに微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分及び／又はアミノ酸類が充填される態様、及び4) 区画Aに微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分及び／又はアミノ酸類が充填され、区画Bに微量元素及び／又は糖類が充填される態様が挙げられる。これらの態様が二区画のバッグを用いる場合の組合せの全てではなく、例えば糖類が充填されない態様等も、本発明に包含される組合せである。当業者であれば、本明細書に記載されていない組合せについても、本明細書の記載から容易に導き出すことができ、かかる組合せも本発明に包含される。

【0114】二区画二室のバッグを用いる場合、すなわち、輸液バックの区画が区画A及び区画Bの二区画であり、区画Aが連通可能な隔壁により室 $a_1$ 及び室 $a_2$ に分画され、かつ区画Bが一室よりなる輸液バックを用いる場合、区画Aに脂肪乳剤が、そして区画Bに電解質が充填され、さらに一種以上の添加成分が輸液バック内に充填される。かかる添加成分は、アミノ酸類と糖類が同一の室に分配されないように且つ微量元素と該微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分が同一の室に分配されないように、各室に充填される。

【0115】上記の場合の各輸液成分の充填の組合せの例としては、1) 室 $a_1$ に脂肪乳剤と微量元素が、室 $a_2$ に糖類が、区画Bに電解質、アミノ酸類及び微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分がそれぞれ充填される態様、2) 室 $a_1$ に脂肪乳剤と微量元素が、室 $a_2$ にアミノ酸類が、区画Bに電解質、糖類及び微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分がそれぞれ充填される態様、3) 室 $a_1$ に脂肪乳剤と微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分が、室 $a_2$ に糖類が、区画Bに電解質、アミノ酸類及び微量元素がそれぞれ充填される態様、4) 室 $a_1$ に脂肪乳剤と微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分が、室 $a_2$ にアミノ酸類が、区画Bに電解質、糖類及び微量元素が充填される態様、5) 室 $a_1$ に脂肪乳剤とアミノ酸類が、室 $a_2$ に糖類と微量元素が、区画Bに電解質及び微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分がそれぞれ充填される態様、6) 室 $a_1$ に脂肪乳剤とアミノ酸類が、室 $a_2$ に糖類と微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分が、区画Bに電解質と微量元素がそれぞれ充填される態様、7) 室 $a_1$ に脂肪乳剤と糖類が、室 $a_2$ にアミノ酸類と微量元素が、区画Bに電解質

と微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分がそれぞれ充填される態様、並びに8) 室 $a_1$ に脂肪乳剤と糖類が、室 $a_2$ にアミノ酸類と微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分が、区画Bに電解質と微量元素がそれぞれ充填される態様等が挙げられる。

【0116】これらの態様が二区画二室のバッグを用いる場合の組合せの全てではなく、例えば室 $a_1$ に脂肪乳剤のみが充填される態様や、区画Bに脂肪乳剤が充填される態様、微量元素が充填されない態様等も、本発明に包含される組合せである。当業者であれば、本明細書に記載されていない組合せについても、本明細書の記載から容易に導き出すことができ、かかる組合せも本発明に包含される。

【0117】二区画四室のバッグを用いる場合、脂肪乳剤は一方の区画(区画A)のいずれかの室(室 $a_1$ )に、そして電解質は別の区画(区画B)のいずれかの室(室 $b_1$ )にそれぞれ分けて充填される。必要に応じて、さらに添加成分が充填されていても良い。この場合、添加成分は残りの室(区画Aの室 $a_2$ 及び／又は区画Bの室 $b_2$ )に充填される。この場合、具体的な組合せの例としては、1) 室 $a_2$ に微量元素及び／又はアミノ酸類が充填され、室 $b_2$ に微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分及び／又は糖類が充填される態様、2) 室 $a_2$ に微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分及び／又は糖類が充填され、室 $b_2$ に微量元素及び／又はアミノ酸類が充填される態様、3) 室 $a_2$ に微量元素及び／又は糖類が充填され、室 $b_2$ に微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分及び／又はアミノ酸類が充填される態様、及び4) 室 $a_2$ に微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分及び／又はアミノ酸類が充填され、室 $b_2$ に微量元素及び／又は糖類が充填される態様が挙げられる。さらに、必要に応じて添加成分を室 $a_1$ 及び／又は室 $b_1$ に充填しても良い。ただし、微量元素と微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分、及び糖類とアミノ酸類は別の区画に充填される。

【0118】これらの態様が二区画四室のバッグを用いる場合の組合せの全てではなく、例えば室 $a_2$ に輸液成分が一種のみが充填される態様や脂肪乳剤が充填されない態様等も、本発明に包含される組合せである。当業者であれば、本明細書に記載されていない組合せについても、本明細書の記載から容易に導き出すことができ、かかる組合せも本発明に包含される。

【0119】三区画のバッグを用いる場合、脂肪乳剤は一方の区画(区画A)に、添加成分は別の区画(区画B)に、そして電解質は残りの区画(区画C)にそれぞれ分けて充填される。さらに必要に応じて、区画A及び／又は区画Bに添加成分を充填しても良い。かかる添加成分は、アミノ酸類と糖類が同一の室に分配されないように且つ微量元素と該微量元素と共存することにより化

学変化を受け得る成分が同一の室に分配されないように、各室に充填される。

【0120】上記の場合の各輸液成分の充填の組合せの例としては、1)区画Aに脂肪乳剤と微量元素が、区画Bに糖類と微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分が、区画Cに電解質とアミノ酸類がそれぞれ充填される態様、2)区画Aに脂肪乳剤と微量元素が、区画Bにアミノ酸類と微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分が、区画Cに電解質と糖類がそれぞれ充填される態様、3)区画Aに脂肪乳剤と微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分が、区画Bに糖類と微量元素が、区画Cに電解質とアミノ酸類がそれぞれ充填される態様、4)区画Aに脂肪乳剤と微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分が、区画Bにアミノ酸類と微量元素が、区画Cに電解質と糖類がそれぞれ充填される態様、5)区画Aに脂肪乳剤とアミノ酸類が、区画Bに糖類と微量元素が、区画Cに電解質と微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分がそれぞれ充填される態様、6)区画Aに脂肪乳剤とアミノ酸類が、区画Bに糖類と微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分が、区画Cに電解質と微量元素がそれぞれ充填される態様、7)区画Aに脂肪乳剤と糖類が、区画Bにアミノ酸類と微量元素が、区画Cに電解質と微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分がそれぞれ充填される態様、並びに8)区画Aに脂肪乳剤と糖類が、区画Bにアミノ酸類と微量元素と共存することにより化学変化を受け得る成分が、区画Cに電解質と微量元素がそれぞれ充填される態様等が挙げられる。

【0121】これらの態様が三区画のバッグを用いる場合の組合せの全てではなく、例えば、一つの区画に三種類の輸液成分が充填される態様や、微量元素等が充填されない態様等も、本発明に包含される組合せである。当業者であれば、本明細書に記載されていない組合せについても、本明細書の記載から容易に導き出すことができ、かかる組合せも本発明に包含される。

【0122】このように、本発明の輸液製剤は複数の輸液成分を一つの製剤として提供できるため、製造業者における輸液製剤の製造段階で所望の組合せの輸液成分を充填し、一つのバッグ構造の輸液製剤として医療現場に供給することができる。そのため、医療現場での輸液の取り違い事故を構造的に回避することができる。さらに、本発明の輸液製剤は横方向に各輸液成分を配置することができるため、バッグが縦方向に長くならない。このことから、背が高い患者に対しても、投与中の移動の際の血液の逆流等の問題を起こすことなく安全に用いることができる。

【0123】

【実施例】以下、実施例等により本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はかかる実施例等により何ら限定されるものではない。

【0124】製造例1

下記のようにして、図1に記載の基本構造を持つ輸液バッグを作製した。長方形のポリプロピレンシート（厚さ：300 $\mu$ m、大きさ：42cm $\times$ 28cm）を二枚用意し、これらを重ね合わせた。まず最初に、シートの短い側の両方の縁（m、m'）を1cmの幅で熱溶着した。

【0125】次いで、熱溶着した縁の一方（mとする）からほぼ13cmの位置にて、mと平行方向に、1cmの幅でシートを熱溶着した。これにより、相互に連通不可能な隔離手段を形成した。この隔離手段により、容積比がほぼ1：2の区画（それぞれ、A及びBとする）が生じた。

【0126】次いで、市販の口部と混注口とを、シートの長い側の縁（n、n'）の一方（nとする）に、シートに挟まれるように置いた。Aに口部3を一つ、そしてBに口部4と混注口12を一つずつ置いた。これらの部材がシートで挟まれた状態で、縁nを1cmの幅で熱溶着した。これにより、各区画A、Bにそれぞれ一つずつ口部3、4が設けられた。そしてBには混注口12が設けられた。

【0127】次いで、市販の充填部を、シートの長い側の縁の残りの一方（n'）に、シートに挟まれるように置いた。A、Bそれぞれに充填部11を一つずつ置いた。これらの部材がシートに挟まれた状態で、縁n'を1cmの幅で熱溶着した。これにより、各区画A、Bにそれぞれ一つずつ充填部11が設けられた。このようにして、図1に示される輸液バッグを得た。この輸液バッグを輸液バッグ1とした。

【0128】実施例1

製造例1で得た輸液バッグ1に、次のようにして輸液成分を充填した。一方の区画（区画A）には、糖類、電解質及び微量元素を輸液成分として無菌充填した。輸液成分の具体的な処方を表1に示す。

【0129】

【表1】

| 成分                       | 含量      | 容量     |
|--------------------------|---------|--------|
| 塩化第二鉄                    | 9.460mg | 2mL    |
| 塩化マンガン                   | 3.958mg |        |
| 硫酸亜鉛                     | 17.25mg |        |
| 硫酸銅                      | 1.248mg |        |
| 沃化カリウム                   | 0.166mg |        |
| コンドロイチン硫酸<br>ナトリウム (添加物) | 9.774mg |        |
| ブドウ糖                     | 337.5g  | 1245mL |
| 塩化ナトリウム                  | 0.525g  |        |
| 酢酸カリウム                   | 3.768g  |        |
| 酢酸ナトリウム                  | 6.705g  |        |
| グルコン酸カルシウム               | 3.195g  |        |
| 硫酸マグネシウム                 | 1.848g  |        |
| リン酸二カリウム                 | 1.881g  |        |
| 硫酸亜鉛                     | 4.314mg |        |
| 亜硫酸水素ナトリウム<br>(添加物)      | 180mg   |        |
| 糖酸カルシウム<br>(添加物)         | 120mg   |        |
|                          |         |        |
|                          |         |        |
|                          |         |        |
|                          |         |        |
|                          |         |        |

【0130】他方の区画 (区画B) には、電解質、アミノ酸類、ビタミンCを輸液成分として充填した。輸液成分の具体的な処方表2に示す。

【0131】

【表2】

| 成分                  | 含量      | 容量    |
|---------------------|---------|-------|
| アスコルビン酸             | 100mg   | 1mL   |
| L-イソロイシン            | 5070mg  | 600mL |
| L-ロイシン              | 7050mg  |       |
| L-塩酸リジン             | 6192mg  |       |
| L-メチオニン             | 3240mg  |       |
| L-フェニルアラニン          | 7680mg  |       |
| L-トレオニン             | 3576mg  |       |
| L-トリプトファン           | 1308mg  |       |
| L-バリン               | 5190mg  |       |
| L-塩酸アルギニン           | 7200mg  |       |
| L-塩酸ヒスチジン           | 3600mg  |       |
| L-アスパラギン酸           | 3600mg  |       |
| L-グルタミン酸            | 1080mg  |       |
| L-アラニン              | 2880mg  |       |
| L-システイン             | 144mg   |       |
| アミノ酢酸               | 10950mg |       |
| L-プロリン              | 1440mg  |       |
| L-セリン               | 1440mg  |       |
| L-チロジン              | 360mg   |       |
| 亜硫酸水素ナトリウム<br>(添加物) | 210mg   |       |
| 塩化ナトリウム             | 5.16mg  | 600mL |
| 塩化カリウム              | 0.18mg  |       |
| 塩化カルシウム             | 0.198mg |       |

【0132】試験例1

輸液製剤中のビタミンCの安定性について検討した。区画を設けていないポリプロピレンシート製輸液バッグに、実施例1と同じ処方の輸液成分の全てを混合して無菌充填した。このようにして得た輸液製剤を比較品1とした。

【0133】本発明品1と比較品1の二種類の輸液製剤を室温で静置し、ビタミンCの残存率を経時的に測定した。ビタミンCの定量は、第十四改正日本薬局方に記載

のアスコルビン酸注射液定量法 (第十四改正日本薬局方、213頁) に従って行った。その結果を表3に示す。表3には、各測定時間におけるビタミンCの残存率 (%) が0時間のビタミンCの量を100.0として示してある。

【0134】

【表3】

|       | 経過時間 (時間) |      |      |      |
|-------|-----------|------|------|------|
|       | 0         | 3    | 6    | 24   |
| 本発明品1 | 100.0     | 95.7 | 95.3 | 81.9 |
| 比較品1  | 100.0     | 95.2 | 91.8 | 70.2 |

【0135】表3から明らかなように、本発明の輸液製剤ではビタミンCの残存率が高く、本発明の輸液製剤は24時間の投与に使用できるものであることが分かった。

【0136】実施例2

図3記載の容器のA-a室に表4に示す糖と電解質を、A-b室に表5に示すアミノ酸類を、そして区画Bに表6に示す脂肪乳剤をそれぞれ無菌充填して本発明品2とした。

【0137】

【表4】

| 成分                  | 含量      | 容量    |
|---------------------|---------|-------|
| ブドウ糖                | 225g    | 830mL |
| 塩化ナトリウム             | 350mg   |       |
| 酢酸カリウム              | 2512mg  |       |
| 酢酸ナトリウム             | 4470mg  |       |
| グルコン酸カルシウム          | 2130mg  |       |
| 硫酸マグネシウム            | 1232mg  |       |
| リン酸二カリウム            | 1254mg  |       |
| 硫酸亜鉛                | 2.876mg |       |
| 亜硫酸水素ナトリウム<br>(添加物) | 120mg   |       |
| 糖酸カルシウム<br>(添加物)    | 80mg    |       |
|                     |         |       |
|                     |         |       |
|                     |         |       |
|                     |         |       |
|                     |         |       |

【0138】

【表5】

| 成分                  | 含量       | 容量    |
|---------------------|----------|-------|
| L-イソロイシン            | 3802.5mg |       |
| L-ロイシン              | 5287.5mg |       |
| L-塩酸リジン             | 4644mg   |       |
| L-メチオニン             | 2430mg   |       |
| L-フェニルアラニン          | 5760mg   |       |
| L-トレオニン             | 2682mg   |       |
| L-トリプトファン           | 981mg    |       |
| L-バリン               | 3892.5mg |       |
| L-塩酸アルギニン           | 5400mg   |       |
| L-塩酸ヒスチジン           | 2700mg   |       |
| L-アスパラギン酸           | 2700mg   |       |
| L-グルタミン酸            | 810mg    |       |
| L-アラニン              | 2160mg   |       |
| L-シスチン              | 108mg    |       |
| アミノ酢酸               | 8217.5mg |       |
| L-プロリン              | 1080mg   |       |
| L-セリン               | 1080mg   |       |
| L-チロジン              | 270mg    |       |
| 亜硫酸水素ナトリウム<br>(添加物) | 157.5mg  | 600mL |

【0139】

【表6】

| 成分                | 含量     | 容量    |
|-------------------|--------|-------|
| 大豆油               | 50g    |       |
| 濃グリセリン<br>(添加物)   | 5.625g |       |
| 精製卵黄レシチン<br>(添加物) | 3g     | 250mL |

【0140】試験例2

輸液製剤中の脂肪乳剤の安定性について検討した。対照として、区画を設けていないポリプロピレンシート製輸液バッグに、実施例2と同じ処方成分のすべてを混合して無菌充填したものを用意し、これを比較品2とした。2種類の輸液製剤、すなわち、本発明品2のA-aとA-bを連通して中身を混合したもの及び比較品2を室温に静置し、各観察時点でバッグ内の輸液の外観について観察した。その結果を表7に示す。

【0141】

【表7】

|       | 経過時間(時間) |   |   |    |
|-------|----------|---|---|----|
|       | 0        | 3 | 6 | 24 |
| 本発明品2 | ○        | ○ | ○ | ○  |
| 比較品2  | ○        | △ | △ | ×  |

【0142】表中の符号の意味は次のとおりである。

○：白色不透明の乳濁液であった。

△：わずかな脂肪粒子のフローティングを認めた（静置状態ではフローティングを認めるが、少し攪拌すると白色不透明の乳濁液に戻った。）。

×：顕著な脂肪粒子のフローティングを認めた（静置状

態でフローティングを認め、強く攪拌しなければ白色不透明の乳濁液に戻らなかった。）。

【0143】このように、脂肪乳剤と二価イオンとが共存した状態では、輸液ラインの目詰まりの原因となる脂肪粒子のフローティングが認められた。本発明の輸液製剤では、投与中に輸液バッグ内で両成分が接触する時間が極めて短いため、両成分を患者に安全に投与できることが証明された。

【0144】

【発明の効果】本発明の輸液製剤は、他の輸液成分と長時間接触すると室温でも不安定となる輸液成分を含む複数の輸液成分から成る複合輸液を長時間かけて安定に且つ安全に投与することができる輸液製剤である。

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は二区画輸液バッグの基本的構造の1例を示す模式図である。

【図2】図2は三区画輸液バッグの基本的構造の1例を示す模式図である。

【図3】図3は二区画三質輸液バッグの基本的構造の1例を示す模式図である。

【図4】図4は二区画四室輸液バッグの基本的構造の1例を示す模式図である。

【図5】図5は二区画四室輸液バッグの基本的構造の1例を示す模式図である。

【図6】図6は二区画四室輸液バッグの基本的構造の1例を示す模式図である。

【図7】図7は持ち手付き二区画輸液バッグの基本的構造の1例を示す模式図である。

【図8】図8は持ち手付き二区画輸液バッグの基本的構造の1例を示す模式図である。

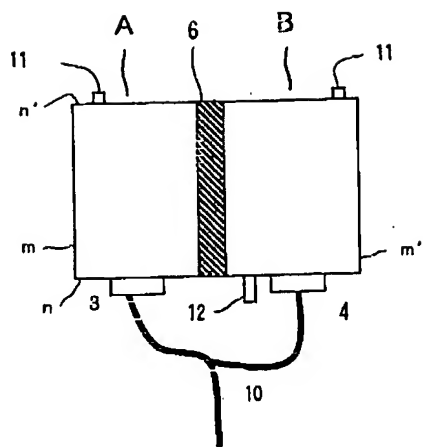
【図9】図9は吊り下げ用孔付き二区画輸液バッグの基本的構造の1例を示す模式図である。

【符号の説明】

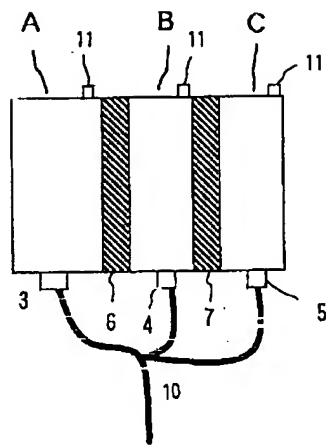
- 3 口部
- 4 口部
- 5 口部
- 6 隔離手段
- 7 隔離手段
- 8 弱シール部
- 9 弱シール部
- 10 輸液ライン
- 11 充填部
- 12 混注口
- 21 持ち手
- 22 密封シール部
- 23 バッグの吊下げ用の孔



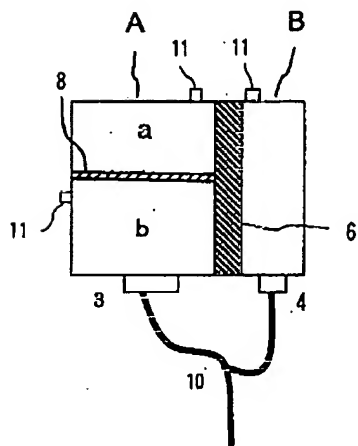
【図1】



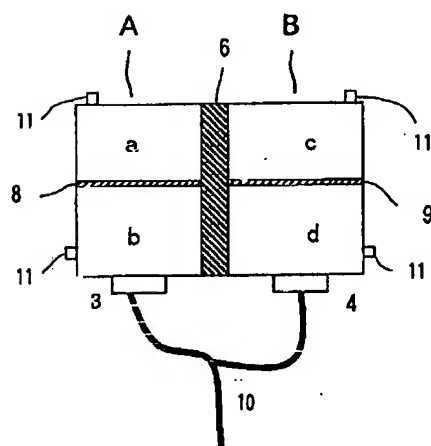
【図2】



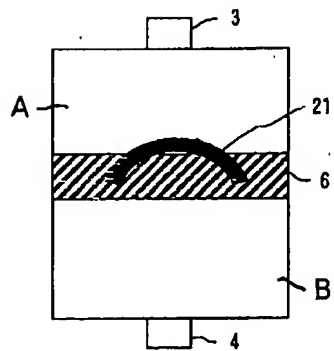
【図3】



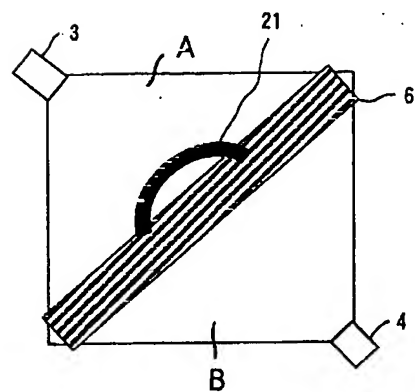
【図4】



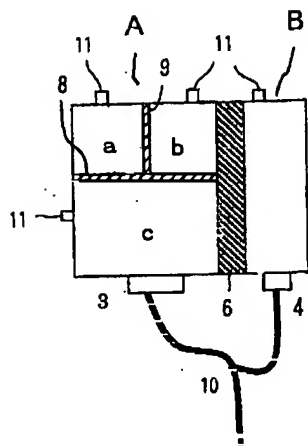
【図7】



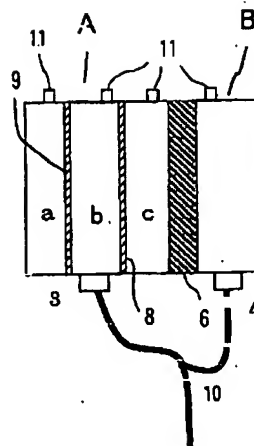
【図8】



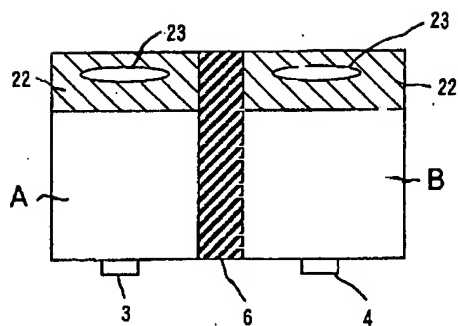
【図5】



【図6】



【図9】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

A 6 1 K 33/00

A 6 1 P 3/02

識別記号

F I

A 6 1 P 3/02

A 6 1 J 1/00

(参考)

3 5 1 A

3 5 1 Z

F ターム(参考) 4C076 AA12 BB13 CC22 FF12

4C086 AA01 BA18 EA01 HA01 HA02

HA03 HA04 HA09 HA11 MA03

MA04 MA17 MA66 NA04 ZC21

4C206 AA01 FA53 MA03 MA04 MA37

MA86 NA04 ZC21